

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm M a B h o f f

Histologische, haematologische und serologische
Untersuchungen an Mäusen nach Injektion von
Humanserum und nach Röntgenbestrahlung

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Thea Schirop
Berlin

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Histologische, haematologische und serologische
Untersuchungen an Mäusen nach Injektion von
Humanserum und nach Röntgenbestrahlung

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt
von
Thea Schirop
Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Korreferent: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. JULI 1968

In Dankbarkeit

Herrn Dr. med. P. Kotzogl
gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	Seite
Einleitung	3
Untersuchungsgut und Methodik	4
Ergebnisse	9
A. Histologische Untersuchung von Milz, Leber, Niere, Herz und Lunge	
B. Haematologische Untersuchung	
C. Serologische Untersuchung	
a) Gesamteiweiß-Bestimmung	
b) Elektrophoretische Analyse	
c) Immunoelektrophoretische Analyse	
Diskussion	27
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	39
Anhang	47

Einleitung

Die vorliegenden Untersuchungen wurden angeregt durch Ergebnisse von Tierexperimenten des Arbeitskreises von MASSHOFF (1953, 1954, 1958, 1960, 1961, 1962), in denen die geweblichen und zellulären Strukturverhältnisse des Mäuselymphknotens nach wiederholter Injektion von Humanserum in das tributäre Gebiet studiert worden waren. Die physiologische Cytopoese im Lymphknoten wird nach derartigem Vorgehen qualitativ und quantitativ abgewandelt und als accidentelle Cytopoese der orthologischen Cytopoese gegenübergestellt.

In ergänzenden Untersuchungen wurde die Beeinflußbarkeit dieser accidentellen Cytopoese studiert, nämlich nach Röntgenbestrahlung (GROSS u. HERMS 1965) und nach Cortisonbehandlung (von RADETZKI 1967). Dabei ergab sich wiederum ein kennzeichnendes Verhalten. Die Bestrahlung wirkt besonders stark auf die Lymphocyten und führt zu einer zahlenmäßigen Verminderung derselben; abgesehen von einer auf die Bestrahlung zu beziehenden Störung der mitotischen Zellvermehrung wird dadurch die accidentelle Cytopoese aber nicht wesentlich beeinträchtigt. Auch die Cortison-Wirkung erstreckt sich vorwiegend auf die Lymphocyten und führt zu deren numerischer Atrophie.

Der durch diese Studien vorgezeichnete Weg wurde durch die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen weiterbeschritten, um das Verhalten des lymphatischen Gewebes durch die breiter angelegte Versuchsanordnung unter einem erweiterten Blickwinkel zu sehen. Zum Zweck der Erfassung der Dynamik der Cytopoese auf einem weiteren Weg sollten gleichzeitig die histologischen Veränderungen am lymphoretikulären Gewebe mit den Veränderungen im peripheren Blut untersucht werden. Dieses Vorgehen erschien besonders deshalb erwünscht, weil KIRSTAEDTER (1966) zeigen konnte, daß in den Lymphknoten gebildete Zellen via Ductus

thoracicus in den großen Kreislauf gelangen und dort eine entsprechende Verschiebung des Differentialblutbildes verursachen. Ferner verfolgten die eigenen Untersuchungen das Ziel mit neueren serologischen Methoden nach dem Verbleib des injizierten Serums bzw. von seinen Fraktionen zu fahnden und andererseits die durch die Serumapplikation bedingten Veränderungen im Proteinbestand des Blutes der Versuchstiere zu erfassen. Es soll also

1. durch die Morphoanalyse des lymphoretikulären Gewebes,
2. durch die Kontrolle der Zellbewegung im peripheren Blut und
3. durch die Überprüfung des Proteinbestandes des Blutes

die Reaktion der Maus nach der mehrmaligen Zufuhr von Humanserum gleichsam auf mehreren Ebenen synoptisch betrachtet werden.

Untersuchungsgut und Methodik

Als Versuchstiere dienten ca. 9 Wochen alte männliche und weibliche Mäuse des Stammes NMRI. (Zuchtstation für Laboratoriumstiere Dr. E. Magemann, Bösingfeld/Lippe). Sie wurden unter gleichen Bedingungen (Raum und Temperatur) gehalten, erhielten Standardtrockenfutter der Fa. Latz, Wasser ad lib. und wurden nach 14-tägiger Quarantäne in den Versuch genommen.

Der Versuch wurde in Anlehnung an das frühere Vorgehen (GROSS u. HERMS 1965) in 4 Gruppen durchgeführt: Die nicht behandelten Tiere der Gruppe I dienten als Kontrollen und zur Gewinnung von Normalwerten. Die Tiere der II. Gruppe erhielten täglich zur gleichen Zeit (9-10 Uhr) 1 Injektion von 0,25 ml Humanserum von einem gesunden Blutspender (Blutgruppe A RH)¹⁾ subcutan in die caudale Rückenpartie

- 1) Für die Überlassung des Serums danke ich der Blutspender-Zentrale Berlin.

und wurden nicht bestrahlt. Die Tiere der III. Gruppe wurden zu Versuchsbeginn einmal mit 300 r ganzbestrahlt, ihnen wurde täglich wie den Tieren der II. Gruppe 0,25 ml Humanserum zugeführt, die 1. Injektion erfolgte einige Minuten nach der 1. Bestrahlung. Die analog täglich mit Humanserum behandelten Tiere der IV. Gruppe wurden am 5. Versuchstag einmal mit 300 r ganzbestrahlt. Einzelheiten der Versuchsanordnung sind aus der Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

Versuchs- gruppe	Serum- behand- lung	Strahlen- behand- lung	Tötung nach Versuchs- beginn	m. Anzahl der Tiere	w.	Tiere insge- samt
I	keine	keine		11	2	13
II 1-3	täglich 0,25 ml Human- serum	keine	5. Tag 10. Tag 15. Tag	2 2 2	3 3 3	15
III 1-3	täglich 0,25 ml Human- serum	300 r bei Ver- suchs- beginn	5. Tag 10. Tag 15. Tag	2 2 2	3 3 3	15
IV. 2-3	täglich 0,25 ml Human- serum	300 r 5.Tag nach Ver- suchs- beginn	5. Tag 10. Tag 15. Tag	- 4 3	- 3 3	13

Die Bestrahlung der Tiere erfolgte mit einem Müller-Gerät RT 150, 250 KV, Filter 1,5 mm CU, HWS 2,3 mm Cu, 15 mA; Röhrenfocus-Käfigdistanz = 30 cm.¹⁾ Am Ende des Versuches wurde den Tieren in Äthernarkose der Thorax eröffnet und das Blut mittels einer paraffinierten Glas-

1) Für die freundliche Unterstützung danke ich Herrn Professor Dr. med. H. O e s e r, Direktor des Strahleninstitutes der Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend.

kapillare aus dem Herzen entnommen.

Herstellung von Blutaussstrichen und Färbung nach Pappenheim. Übliche Gewinnung von Blutserum nach Zentrifugieren des Blutes der einzelnen Tiere in speziell angefertigten Gläsern. Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes mit der Biuretmethode nach WEICHSSELBAUM. Trennung der Eiweißfraktionen im Serum durch Elektrophorese in Agargel nach GRABAR (1964) auf 9 x 12 cm großen Glasplatten mit einer 2,5 mm dicken Schicht eines 1,5 %igen Agargels (Spezialagar Noble, DIFCO); Veronalnatriumacetatpuffer pH 8,6, 0,025 μ , 7 Volt/cm für 2,5 Stunden. Färbung der Proteine mit Amidoschwarz 10 B. Zur quantitativen Auswertung der Pherogramme wurden die einzelnen Fraktionen nach der Färbung ausgeschnitten, in üblicher Weise mit NaOH eluiert und die Extinktion der Eluate bei 546 m μ im Eppendorf-Photometer gemessen.

Zur genaueren Charakterisierung der einzelnen Proteinfraktionen wurden immunoelektrophoretische Analysen durchgeführt (GRABAR u. BURTIN, 1964). Elektrophorese in Agargel wie oben; Diffusionszeit der Antiseren 24 Stunden bei Zimmertemperatur, Entfernung der nicht praezipitierten Proteine durch 7-tägiges Waschen in isotoner gepufferter NaCl-Lösung, Trocknung und Färbung der Pherogramme mit Amidoschwarz 10 B. Auswertung der Platten nach Vergrößerung und Anfertigung von Strichzeichnungen der Praecipitationslinien mit dem Agfa-Varioskop 60. Bei der immunoelektrophoretischen Analyse wurden folgende Antiseren verwandt:

1. selbstgewonnenes Kaninchen-Anti-Mäuseserum Nr. 13 (KAMS 13)
2. Pferde-Anti-Humanserum (PAHS) Nr. 223 und 306 des Instituts Pasteur/Paris (Serpasteur)
3. Mäuse-Anti-Humanserum (MAHS), von einzelnen Tieren der jeweiligen Versuchsgruppe oder als gepooltes Serum von Tieren desselben Kollektives gewonnen.

Mit Hilfe der immunoelektrophoretischen Analyse von

Mäuseserum mit KAMS sollte festgestellt werden, ob sich im Laufe des Experimentes einzelne Serumproteinfraktionen der Mäuse verändern. Durch die Analyse von Mäuseserum mit PAMS sollte nach dem Verbleib des injizierten Humanserums gefahndet und festgestellt werden, ob und welche Fraktionen im Mäuseserum auftreten bzw. verschwinden. Die Analyse von Humanserum mit Mäuseserum sollte ausweisen, ob und gegebenenfalls in welchem Ausmaß von den Mäusen präzipitierende Antikörper gegen Humanserum gebildet werden (s. Tab. 2).

Tabelle 2

Elektrophorese von	Präzipitation mit	Nachweis von
Mäuseserum	Kaninchen-Anti-Mäuse-Serum	Serumproteinen der Maus
Mäuseserum	Pferde-Anti-Humanserum	injizierten Human- serumproteinen
Humanserum	Mäuseserum	präzipitierenden Antikörpern im Mäuseserum

Die Organe wurden nach der Entblutung und Tötung der Tiere in 5 % (v/w) neutralisiertem Formalin (n.Lillie) fixiert und nach Paraffineinbettung untersucht.

Färbungen: Haematoxylin-Eosin; Giemsa; Versilberung nach Gomori; Galloeyanin-Chromalaun nach SANDRITTER; Eisen-nachweis mit Berliner Blau-Reaktion; PAS-Reaktion.

Abb 1

Gewichtsverhalten des Lymphknoten

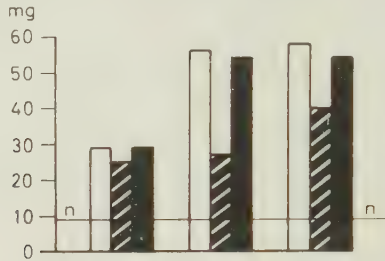


Abb 2

Gewichtsverhalten der Milz

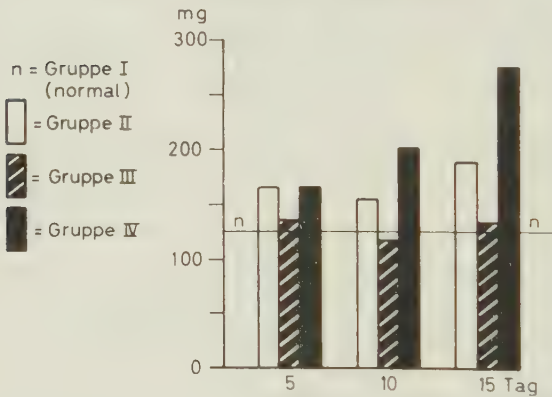


Abb. 1 u. 2: Gegen Versuchsende Anstieg des Milz und Lymphknotengewichtes in allen 3 Gruppen; dabei liegen die Werte der III. Gruppe niedriger als die der II. u. IV. Gruppe.

Ergebnisse

Die histologischen Befunde an den Lymphknoten der Bauchwand bei den Kontrolltieren und den Tieren in den Versuchsgruppen II bis IV entsprechen völlig denjenigen früherer Untersuchungen (MASSHOFF u. FROSCHE, 1958; MASSHOFF u. GROSS, 1962; GROSS u. HERMS, 1965). Auf die Wiedergabe der identischen Befunde wird daher verzichtet, dagegen sollen die Milzbefunde angeführt werden.

Ergänzt wurden die früheren Untersuchungen durch eine Gewichtsbestimmung von Lymphknoten und Milz. Als Normalgewicht ergibt sich für die Bauchwandlymphknoten 9 mg und für die Milz 125 mg. Die während des Versuches gewonnenen Zahlen sind der Abb. 1 und 2 zu entnehmen.

Normaler histologischer Befund der Milz

Kapsel leicht gewellt, aus zarten kollagenen Fasern und gleichmäßig verteilten Fibrocyten aufgebaut; blutarme, kollabierte Sinus der roten Pulpa; Verhältnis der Volumina von roter zu weißer Pulpa wie 1:1. In den Pulpasträngen mäßiger Gehalt an größeren und kleineren durch retikuläres Faserwerk vernetzten Retikulumzellen, wenig aktivierte Retikulumzellen, im offenen Gewebsverband eine mäßige Zahl von größeren und kleineren vorwiegend multinukleolären Lymphocyten und Rundzellen. Kapselnahe aber auch in den tieferen Abschnitten megakaryocytenähnliche Riesenzellen mit stärker basisch färbbarem Cytoplasma. In den Sinus vereinzelt polymorphkernige Leukocyten mit wenigen Segmenten sowie lockkernige Leukocyten, vereinzelt Mastzellen sowie Plasmazellen. Sinusuferzellen mit mäßig Cytoplasma. Ziemlich scharf begrenzte weiße Pulpa mit mäßig viel großen und kleinen Retikulumzellen, z.T. mit basisch färbbarem Cytoplasma. Im retikulären Gewebe dicht gelagert große und kleine Rundzellen mit meist uninukleolären Kernen (Follikellymphocyten n. GRUNDMANN)

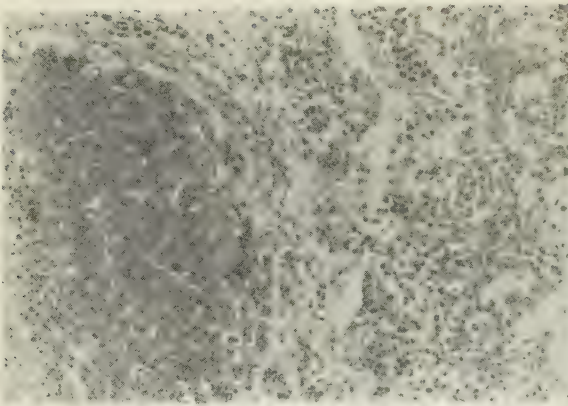


Abb. 3

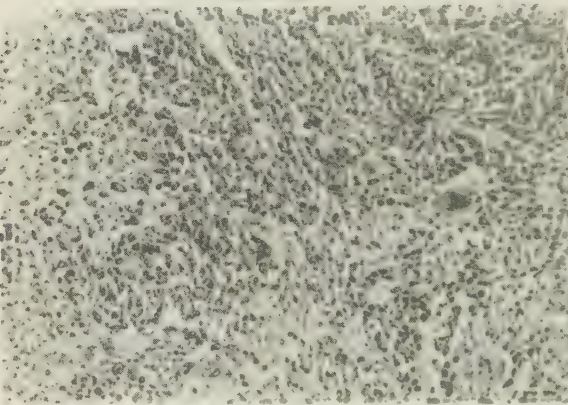


Abb. 4

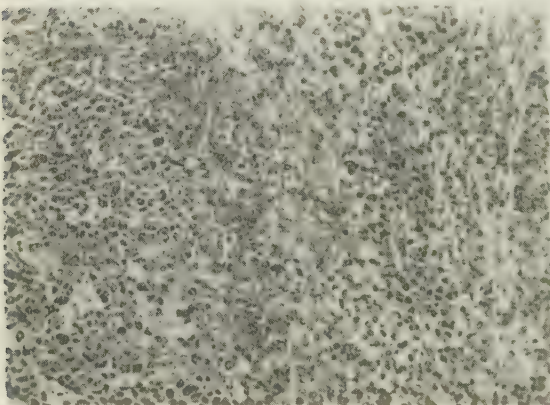


Abb. 5

Abb. 3-5:

Milz nur serumbehandelter Mäuse am 5., (Abb. 3) am 10., (Abb. 4) und am 15. Versuchstag (Abb. 5). Teilweise rechts rote Pulpa, links ein Follikel. Im Verlauf des Versuches zunehmende accidentelle Cytopoese und Bildung von pyroninophilen Zellen (Übergangszellen) und Plasmazellen (stark basisch färbbares Cytoplasma im Bild schwarz). Vergrößerung von Keimzentrum und Follikelrandzonen. In Pulpasträngen einzelt orthologische Riesenzellen (Megakaryocyten). Färbung Giemsa.

und selten mit multinukleolären Kernen (Sinuslymphocyten n. GRUNPMANN). In einigen Follikeln charakteristische Sekundärknötchen mit Keimzentren, in diesen große feinscholliges basisches Material enthaltende Retikulumzellen sowie ebenfalls große aktivierte Retikulumzellen und eine mäßige Zahl größerer Rundzellen. Kleine Arterien, Kapillaren und postkapilläre Venen nicht besonders hervortretend.

Auf die Beschreibung der normalen Struktur von Leber, Niere, Herz und Lunge wird verzichtet.

In allen Versuchsgruppen sind an Herz und Lunge keine wesentlichen Veränderungen aufgetreten.

Histologischer Befund von Milz, Leber und Niere nach Serumbehandlung

Milz (Abb. 3-5)

Am 5. Tag nach Beginn der Serumbehandlung geringe Vergrößerung der Milz; mengenmäßiges Verhältnis von roter zu weißer Pulpa auch nach 10- und 15-tägiger Serumbehandlung etwa wie 1:1. In den Pulpasträngen dichtliegende, kleinherdige Proliferate von aktivierten Retikulumzellen mit leicht basischem Cytoplasma; vereinzelt Mitosen von Retikulumzellen. Enge Sinus. Follikel etwas vergrößert; in den Keimzentren eine deutliche Vermehrung der mittelgroßen und großen Retikulumzellen sowie der Kerntrümmer enthaltenden Retikulumzellen. Im Randgebiet der Follikel vermehrt Übergangszellen sowie größere uninukleoläre Lymphocyten. Deutliche zahlenmäßige Verminderung der kleinen Lymphocyten in weißer und roter Pulpa.

Nach 10-15-tägiger Serumbehandlung eine nur geringe Änderung des feingeweblichen und zellulären Bildes. Die proliferierten zum größeren Teil transformierten Retikulumzellen in roter und weißer Pulpa besitzen ein stärker basisch färbbares pyroninophiles Cytoplasma; mit zu-

nehmender Versuchsdauer Vermehrung von Plasmazellvorstufen und Plasmazellen vom Typ Marschalko. Grenze der sich weiterhin vergrößernden Sekundärknötchen gegen die rote Pulpa recht unscharf. Mitosen in den Sekundärknötchen und Pulpasträngen vermehrt. Zahl der kleinen Lymphocyten (Sinus- und Follikeltyp n. GRUNDMANN) weiterhin relativ und wahrscheinlich auch absolut vermindert. In den Pulpasträngen vermehrt polymorphkernige, vereinzelt auch lochkernige Leukocyten. Mastzellen und eosin-färbbare Leukocyten selten. Nur wenig regressiv veränderte Zellen. Offenbar geringe Verminderung der megakaryocytenähnlichen Riesenzellen.

Leber

Am 5. Versuchstag bereits in der regelhaft aufgebauten Leber vermehrt doppelkernige Epithelien, in den Läppchenzentralen Abschnitten Epithelien mit übergroßen Kernen; Cytoplasma der Epithelien gröber gekörnelt. Glykogen (PAS-färbbares Material) wie in der normalen Leber gleichmäßig über die Läppchen verteilt. Geringe Vergrößerung der Sternzellen.

Nach 10- und 15-tägiger Serumbehandlung in den Läppchenzentren und intermediären Abschnitten Nekrosen und Nekrobiosen einzelner Epithelien z.T. mit Umwandlung in hyaline Körperchen sowie kleine Sternzellenproliferate. Im übrigen stärkere Größenschwankungen der Epithelien und vermehrt doppelkernige und großkernige Leberzellen; vereinzelt Kernvakuolen, vermehrt Mitosen. PAS-positives Material in den Epithelien deutlich vermindert, in den Sternzellen dagegen reichlich. Kein besonderer Befund in den portalen Feldern.

Niere

5 Tage nach Seruminjektion keine wesentlichen Strukturveränderungen gegenüber normalen Kontrollen.

Nach 10-tägiger Seruminjektion geringe Erweiterung der Tubuluslichtung in den gewundenen Abschnitten und geringe Vergrößerung der Epithelien; Cytoplasma in den Haupt- und Mittelstücken feingekörnelt.

Auch am 15. Versuchstag gleichartig feingekörnelttes Cytoplasma; infolge weiterer Vergrößerung der Epithelien eine geringe Lichtungseinengung der Tubuli. Vereinzelt Doppelkernigkeit in den Mittelstückepithelien. In der Lichtung der Tubuli vermehrt netzig geronnene, eiweißhaltige Flüssigkeit. Zellgehalt in den Glomerula an der oberen Grenze der Norm.

Diese Befunde entsprechen einer trüben Schwellung der Niere mit einer Proteinausscheidung.

Histologischer Befund von Milz, Leber und Niere nach Serumbehandlung und gleichzeitige Röntgenbestrahlung

Milz

Am 5. Tag Volumenabnahme der weißen Pulpa mit einer Zellverminderung und mit nur kleinen Keimzentren. In der roten Pulpa dagegen ausgedehnte herdförmige Proliferate mit zahlreichen Lymphocyten zwischen aktivierten Retikulumzellen. Mäßig viel Mitosen der Retikulumzellen, ferner pyknotische und bizarr geformte Kerne und Kerntrümmer wahrscheinlich von kleineren Rundzellen. Lockkernige und polymorphkernige Leukocyten gering vermehrt. Riesenzellen nach Zahl und Lagerung wie in den Kontrollen. Übergangszellen in mäßiger Anzahl; mittelgroße groβnukleoläre Lymphocyten im Verhältnis zu den multinukleolären stark vermindert.

Am 10. Tag Markstränge zellreicher; Follikel wie nach dem 5. Versuchstag. Lockere Lagerung der Zellen im Follikelrandgebiet, hier Zunahme der aktivierten Retikulumzellen und der Übergangszellen; zahlreiche Pyknosen; vereinzelt unreife Plasmazellen.

Am 15. Tag rote Pulpa mengenmäßig vermindert. Milz-follikel gering vergrößert, dabei Verteilung und Masse der Keimzentren wie in normalen Milzen. Lymphocytaire Randsäume der Follikel vorwiegend von großnukleolären Lymphocyten eingenommen. Mitosen von Retikulumzellen in der roten Pulpa. Vermehrung von Plasmazellen.

Leber

Am 5. Tag eine sich auf alle Läppchenabschnitte erstreckende Doppelkernigkeit von Leberzellen. PAS-positives Material in den Leberzellen vermindert, in den Sternzellen vermehrt.

Nach 10 Tagen Nekrosen einzelner Leberepithelien, Proliferate und leukocytaire Infiltrate im Bereich älterer Parenchymnekrosen. Auch in diesen Lebern vorwiegend doppelkernige Epithelien.

Am 15. Tag Zahl und Volumen der Sternzellen den früheren Versuchsstadien entsprechend; vereinzelt Mitosen in Sternzellen. Des weiteren ungleichmäßig über die Läppchen verteilt einzelne verdämmernde Leberzellen; wie nach 5 und 10 Tagen Auftreten von übergroßen Kernen in den Leberepithelien und Doppelkernigkeit.

Niere

Am 5. Tag normaler Befund in den einzelnen Nierenabschnitten; Bürstensäume der Hauptstücke und Basalmembranen regelhaft PAS-positiv, lediglich eine geringe Schwankung der Kerngröße in den Haupt- und Schaltstücken. Zellgehalt der Glomerula an der oberen Grenze der Norm.

Am 10. Tag geringe Vergrößerung der Tubulusepithelien mit Granulierung in den Haupt- und Mittelstücken. Ferner PAS-positives Material in Glomerula und vermehrt eiweißhaltige Flüssigkeit in den Lichtungen der Tubuli und vor allem in den distalen Teilen als Zeichen einer Proteinurie.

Nach 15 Tagen Mesangiumzellen der Glomerula offenbar vermehrt, zwischen den Schlingen der Glomerula vermehrt PAS-positives Material; im übrigen gleichartige Verhältnisse wie am 10. Versuchstag. Es liegt also eine geringe trübe Schwellung und Proteinausscheidung vor (Resorptionsnephrose).

Histologischer Befund von Milz, Leber und Niere nach Serumbehandlung und Röntgenbestrahlung am 5. Versuchstag

Milz

Am 10. Tag nach Versuchsbeginn Follikelvergrößerung, gleichfalls eine Volumenzunahme der roten Pulpa. Follikel ohne Keimzentren aber eingenommen von größeren und kleineren Retikulumzellen und zahlreichen Übergangszellen mit basisch gefärbtem Cytoplasma; Form- und Größenschwankungen der Kerne von Übergangszellen; mäßig viel grobnukleoläre lymphocytenähnliche Zellen mit breitem basischem Cytoplasma. Zahlreiche Mitosen. Pyknosen und Kerntrümmer weniger in den Follikeln, dagegen vermehrt in den Pulpasträngen. In diesen gleiche zelluläre Elemente wie in den Follikeln; vereinzelt eisenhaltige Retikulumzellen, mäßig viel runde und polymorphkernige Leukocyten, deutliche Verminderung der Riesenzellen. Auftreten von doppelkernigen Retikulumzellen und Plasmazellvorstufen. Übergangszellen und Retikulumzellen meist basisch färbbar. Sinus blutarm und kollabiert. Reichlich Mitosen, geringe Zahl phagocytierender und Kerntrümmer enthaltender Retikulumzellen.

Am 15. Tag eine weitere Volumenzunahme der weißen Pulpa bei etwa gleich stark entwickelter roter Pulpa. Gleichartige zelluläre Zusammensetzung der roten und weißen Pulpa; in der letztgenannten zusätzlich große phagocytierende und Kerntrümmer enthaltende Zellen sowie anscheinend aus dem Zellverband gelöste nekrobiotische Zellen. Fast alle Zellen enthalten mehr oder weniger stark

basisch färbbares Cytoplasma. Quantitativ im Vordergrund stehend neugebildete Zellen vom Typ der Übergangszellen. Verschiedentlich imponiert neben einer Volumenzunahme der weißen Pulpa eine Neubildung von Follikeln. Follikel ohne Keimzentren.

Leber

Am 10. Tag meist zentral aber auch peripher ungleichmäßig verteilt einzelne nekrotische und nekrobiotische Epithelien. Nur geringe Reaktion in Form kleinherdiger endothelialer Proliferate. Leberepithelien wechselnd groß, Cytoplasma uneinheitlich teils fein granulär teils grobschollig; Kerngröße stärker schwankend; Doppelkernigkeit in den Epithelien seltener als bei den übrigen Versuchsgruppen. In zahlreichen Zellen intranukleolär tropfige, schwach eosin-färbbare Eiweißeinschlüsse. PAS-positives Material in den Epithelien vorwiegend läppchenzentral und intermediär, weniger in der Peripherie.

Nach 15 Versuchstagen im wesentlichen ein gleicher Befund, zusätzlich eine unterschiedliche Zahl von Mitosen verschiedener Stadien (vorwiegend Meta- und Rekonstruktionsphasen) in Epithelien. Vermehrt nekrobiotische Zellen, daneben Zellen mit hyperchromatischen Kernen. Nur selten Kernvakuolen. Sternzellenproliferate im Bereich untergegangener Leberzellen.

Niere

Am 10. Versuchstag geringe Vermehrung von Mesangiumzellen und Rundzellen. In den gestreckten Abschnitten der Haupt- und Mittelstücke vergrößerte Epithelien mit feinen Granula im Cytoplasma. Größere und kleinere Vakuolen in den Tubulusepithelien der Haupt- und Mittelstücke und vereinzelt Nekrosen und Nekrobiosen. Netzig geronnene, stärker eiweißhaltige Flüssigkeit in der Lichtung der Tubuli.

Am 15. Tag Akzentuierung der bereits am 10. Tag beobachteten Veränderungen. Glomerula größenmäßig schwankend

und mit einer Zellvermehrung. In den Tubulusepithelien der Haupt- und Schaltstücke vermehrte Vakuolenbildung, Einzelzellnekrosen und - nekrobiosen. Granula in erhaltenen Zellen der Haupt- und Mittelstücke vermehrt und vergrößert. Im Kapselraum der Glomerula und in den Tubuli sowie Sammelrohren eine verstärkte Proteinausscheidung. Diagnose: Trübe Schwellung bei beginnender Glomerulonephrose.

Die Ergebnisse der Zellzählung des peripheren Blutes sind in den Abb. 6 - 12 zusammengestellt.

Leukocyten

Am 5. Tag kommt es in den Gruppen II bis IV zu einem Anstieg der Leukocytenzahl, wobei in der III. Gruppe mit 14 590 fast der dreifache Wert der Norm erreicht wird.

Am 10. Tag ist die Leukocytose der III. Gruppe zurückgegangen; in der II. und IV. Gruppe unter der Norm liegende Werte.

Am 15. Tag in der III. und IV. Gruppe weiter unter der Norm liegende Werte, lediglich in der II. Gruppe mäßiger Anstieg (Abb.6).

Lymphocyten

Das Verhalten der kleinen, mittelgroßen und großen Lymphocyten ist in allen drei Versuchsgruppen ähnlich. Synchron mit der zahlenmäßigen Verminderung der kleinen Lymphocyten zwischen dem 5. und 10. Tag vermehren sich die mittelgroßen und großen Lymphocyten und erreichen ein Maximum zwischen dem 5. und 10. Tag. Diese Vermehrung der größeren lymphocytären Rundzellen betrifft nur die Gruppe II und III, in der IV. Gruppe treten größere Zellelemente nicht vermehrt auf, obgleich eine tägliche Seruminjektion erfolgt ist (Abb. 7 - 11).

Abb 6

Gesamtleukocyten

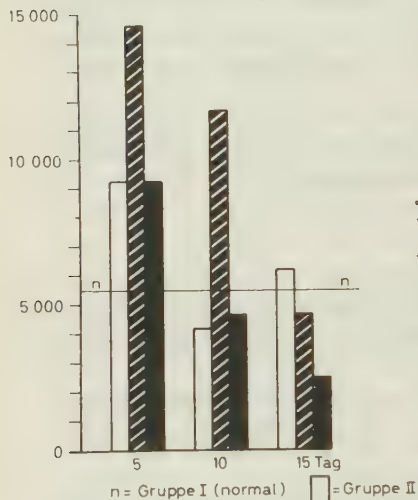


Abb 7

Stabkernige Gran.

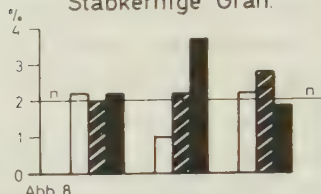


Abb 8

Segmentkernige Gran.

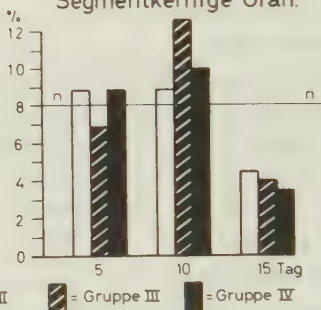


Abb. 6-8: In den Gruppen II bis IV am 5. Versuchstag Anstieg der Gesamtleukocytenzahl, fast dreifacher Wert der Norm in der III. Gruppe. Am 10. Versuchstag bis unter der Norm liegende Werte in der II. und IV. Gruppe, weiteres Absinken der Leukocytenzahl am 15. Versuchstag in der III. und IV. Gruppe, lediglich in der II. Gruppe Wiederanstieg.

Die segmentkernigen Granulocyten zeigen in der Gruppe II bis IV nach einer mäßigen Erhöhung am 5. und 10., am 15. Versuchstag unter der Norm liegende Werte.

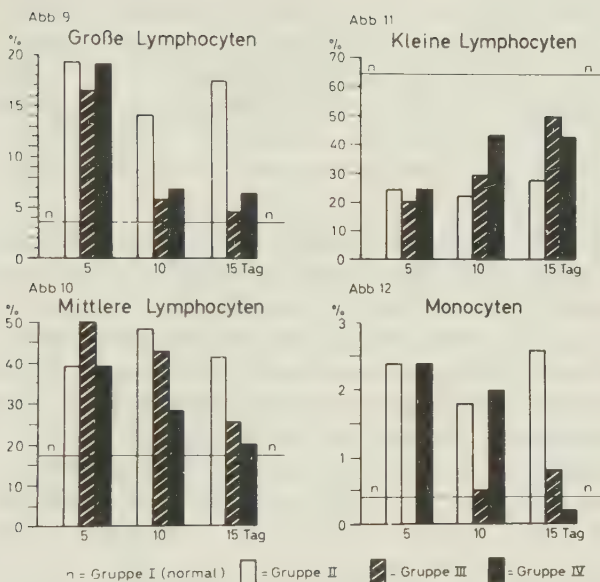


Abb. 9-12: Bei Abfall der kleinen Lymphocyten in den Gruppen II bis IV bis zum 15. Versuchstag. Anstieg der großen und mittelgroßen Lymphocyten sowie der monocytären Zellelemente.

Offenbar bewirkt die Bestrahlung entweder eine Ausschwemmungshemmung, Bildungshemmung oder einen verstärkten Abbau der großen Zellen. Ähnliches läßt sich auch aus dem Verhalten der Monocyten vermuten. Nach alleiniger Serumbehandlung treten besonders am 5. Tag vermehrt Monocyten auf. Bei Serumbehandlung und gleichzeitiger Röntgenbestrahlung steigt der Gehalt an Monocyten im Blut mit einer Verzögerung von 10 Tagen an (Abb. 12).

Ein Vergleich der Veränderungen im peripheren Blut mit den histologischen Ergebnissen läßt annehmen, daß die zahlenmäßige Verminderung der Lymphocyten in allen Gruppen in den frühen Stadien des Versuches auf einer Ausschwemmung dieser Zellen beruht, daß es aber zusätzlich noch zu einer Ausschwemmung von aktivierten größeren Zellelementen in das Blut kommt. Die Leukocyten spielen in den Lymphknoten und in der Milz offenbar keine besondere Rolle, in der Leber nur im Bereich der Nekrosen.

Gewichtsbestimmung von Lymphknoten und Milz

Die Seruminjektionen erfolgten in das tributäre Gebiet, zur histologischen Untersuchung wurden nur die regionalen Lymphknoten verwendet. Damit läßt sich auch der erhebliche Gewichtsanstieg dieser Lymphknoten erklären, obgleich auch die anderen Lymphknoten makroskopisch vergrößert erscheinen.

Das Gewichtsverhalten der Bauchwandlymphknoten und der Milz entspricht sich. Gegen Ende des Versuches findet sich ein Anstieg des Milz- und Lymphknotengewichtes in allen drei Gruppen. Dabei ist bemerkenswert, daß die Werte der III. Gruppe vom 5. bis zum 15. Tag niedriger liegen als die der II. und IV. Gruppe. In der IV. Gruppe erreicht das Milzgewicht am 15. Tag mehr als das Doppelte der Norm. Das Ergebnis ist in Abb. 1 - 2 zusammengestellt.

Serologische Untersuchung des Bluteiweißbestandes

Der Gesamteiweißgehalt im Blut ist in allen Gruppen bis zum 15. Versuchstag angestiegen, in der Gruppe IV am stärksten; im Verhältnis zum Ausgangswert ist am 15. Tag in der II. und III. Gruppe ein Anstieg um annähernd 20 - 25 %, in der IV. Gruppe sogar von fast 40 % eingetreten.

Diese Vermehrung des Gesamteiweißes kann 1. auf einer Vermehrung des vom Tier gebildeten Eiweißes beruhen, 2. auf einen verminderten Abbau von injiziertem Eiweiß und 3. auf eine Störung im Steuerungsmechanismus von Bildung und Abbau des Eiweißes zurückzuführen sein.

Zur besseren Differenzierung des Proteinverhaltens wurden die einzelnen Fraktionen durch Elution bestimmt. Der Gehalt an Albuminen bleibt in der II. Gruppe etwa gleich, am 10. Tag ist das β -Globulin vermehrt, am 15. Tag steigen schließlich die γ -Globuline an. Man darf annehmen, daß im wesentlichen die Vermehrung der Proteine durch β - und γ -Globuline bedingt ist. In der dritten Gruppe steigen die Albumine am 10. Tag besonders stark an, daneben kommt es ebenfalls zu einer Vermehrung der β - und γ -Globuline.

In der IV. Gruppe findet sich, obwohl eine erhebliche Vermehrung der Gesamtproteine besteht, ein Albuminabfall, der mit der histologisch nachweisbaren gesteigerten Eiweißausscheidung durch die Niere in Zusammenhang stehen könnte. Die Vermehrung der Gesamtproteine geht auf einen Anstieg der Globulin-Fraktionen zurück (Werte in Abb. 13 und 14 zusammengestellt).

Bei der immunoelektrophoretischen Auswertung der Mäuseseren hielten wir uns an die von HEREMANS et al. (1959) vorgeschlagenen Bezeichnungen der einzelnen Fraktionen. Diese Autoren verwendeten Serum von (CBA x DBA (2) F₁) hybriden Mäusen und native Kaninchen-Anti-Mäuseseren. Unser Vorgehen bei der Gewinnung von Antiseren entspricht in etwa dem der genannten Autoren. Es wurde versucht, die

Abb 13
Eiweißbestimmung

• = Gruppe I (normal)

□ = Gruppe II

▨ = Gruppe II

■ = Gruppe II

Gesamteiweiß

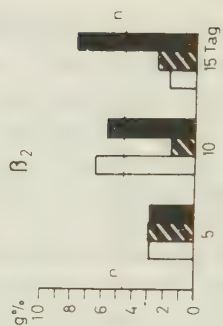
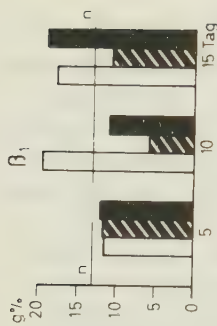
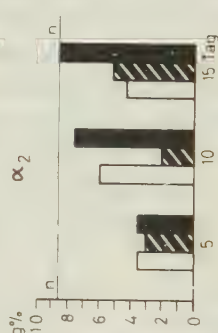
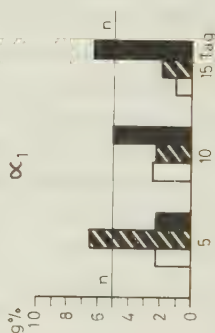
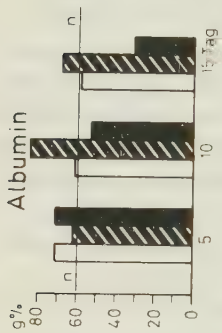
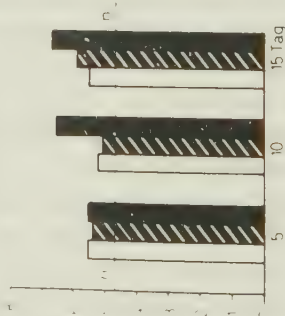


Abb. 13: Gesamteiweißbestimmung mit der Biuretmethode nach Weichselbaum. Erläuterung siehe Text.

Abb. 14: Bestimmung der Einzelfraktionen nach elektrophoretischer Auftrennung des Mäuseserums durch Elution mit NaOH. Erläuterung siehe Text.

Fraktionen nach den Untersuchungen und den Bezeichnungen von HEREMANS et al. (1959) zu orientieren.

Die nicht behandelten Kontrolltiere der Gruppe I zeigen das im Anhang Abb. 15 wiedergegebene Bild.

Gruppe II (s. Anhang Abb. 16-18)

zeigt am 5. Versuchstag eine Fraktion im β_3 -Bereich, die bei den Normaltieren nicht zu erkennen ist, und zwar zwischen β_3 I und γ , außerdem die bei unseren Normaltieren nicht darstellbare Fraktion β_2 IV. Ferner erscheint eine Fraktion im α_2 -Bereich mit geringer Diffusion, also ziemlich weit vom Serumkanal entfernt. Bei der 1. Serie dieser Gruppe bestehen weniger Präzipitationsbögen, aber auch hier Darstellung der β_2 IV-Fraktion.

Am 10. Tag läßt sich wiederum die β_2 -IV-Fraktion nachweisen, ebenfalls die nach 5 Tagen beschriebene Fraktion im α_2 -Bereich.

Am 15. Tag treten Fraktionen α_2 II, β_2 IV und teilweise die Fraktionen β_3 II und β_3 III im Vergleich zu den Normaltieren deutlicher hervor.

Gruppe III (s. Anhang Abb. 19-21)

Im Verlauf des 15-tägigen Versuches stellt sich eine nicht näher einzuordnende Fraktion im α_1 -Bereich dar. Die Fraktion α_2 III ist am 5. Tag am stärksten ausgeprägt und nimmt dann bis zum 15. Tag an Intensität ab. Die β_2 IV-Fraktion läßt sich wie bei den Normaltieren nicht nachweisen.

Gruppe IV (s. Anhang Abb. 22-23)

zeigt im Vergleich zu den Normaltieren eine α_2 IV-Fraktion und wie in der Gruppe II (Abb. 16) eine β_2 IV-Fraktion. Die α_2 III-Fraktion tritt wie in der Gruppe III aber nicht wie in der Gruppe II auf.

In allen 3 Gruppen läßt sich eine ziemlich weit vom Serumkanal entfernt auftretende kurzbogige Fraktion im

α_2 -Bereich feststellen, deren Zuordnung nicht ohne weiteres möglich ist; wahrscheinlich handelt es sich um die Fraktion α_2^{III} oder α_2^{IV} .

Bei den Tieren der Gruppe II (s. Anhang Abb. 24) sind die Verhältnisse in der 1. und 2. Serie nach Verwendung von PAHS 306 und PAHS 223 gleichartig.

Am 5. Versuchstag lassen sich Fraktionen des eingespritzten Humanserums im Mäuseserum feststellen, und zwar eine starke Albuminfraktion, eine α_1 -Fraktion, die wahrscheinlich dem Glykoproteid entspricht, ferner eine nicht einzuordnende α_2 -Fraktion und eine doppelbogige γ -Globulin-Fraktion.

Am 10. Tag ist die Menge Albumin geringer. Die Globulin-Fraktion erscheint wiederum als ein gedoppelter Bogen.

Am 15. Tag ist die Albuminfraktion nur noch schwach erkennbar; aus der Verschiebung des Scheitels des Präzipitationsbogens vom Serumkanal weg ist unter Berücksichtigung anderer Versuche in Verdünnungsreihen auf eine Abnahme des Albumins zu schließen. Die im α_2 -Bereich gelegene Fraktion läßt sich zunächst nicht näher charakterisieren.

In der Gruppe III (s. Anhang Abb. 25) sind bei gleichem Vorgehen nach 5 Tagen neben Albumin, α_1 -Protein ein weiterer im α_2 -Bereich gelegener Bogen nachzuweisen, ferner wiederum der gedoppelte γ -Globulin-Bogen.

Am 10. Tag läßt sich außer den am 5. Tag genannten Fraktionen ein schwacher dem Transferrin entsprechender Präzipitationsbogen erkennen. Bis auf diese letztgenannte Fraktion sind am 15. Tag alle Fraktionen der vorangegangenen Versuchsgruppen erhalten, die Albumine sind wiederum abgeschwächt.

In der IV. Gruppe (s. Anhang Abb. 25) findet sich am 10. Tag ein kräftiger Albuminbogen, ein α_1 -Bogen, ein weite-

rer Bogen im α_2 -Bereich sowie ein einfacher γ -Globulin-Bogen.

Am 15. Versuchstag ist im Gegensatz zur Gruppe II und III keine Albuminfraktion einschließlich der α_1 -Fraktion mehr nachweisbar, dagegen ist die im α_2 -Bereich gelegene Fraktion deutlich und anodenwärts ausgezogen sowie gedoppelt. Auch der Globulin-Bogen tritt als einfacher Bogen stärker hervor als am 10. Tag. Transferrin und alle anderen zusätzlichen Fraktionen sind unter den gegebenen Bedingungen nicht darzustellen.

Zur Feststellung der von den Mäusen gegen das injizierte Humanserum gebildeten Antikörper wurde bei der Immunelektrophorese Humanserum elektrophoretisch aufgetrennt und in den Kanal einmal Einzelserum von Mäusen, zum anderen gepooltes Serum von Tieren eines Versuchskollektives (5., 10. und 15. Tag) der Gruppen II bis IV eingefüllt.

Gruppe II (S. Anhang Abb. 26) Am 5. Tag sind keine Praezipitationslinien nachweisbar. Gegen vier Fraktionen des Humanserums sind am 10. Tag Antikörper gebildet, und zwar zwei Fraktionen im α_2 -Bereich ziemlich weit vom Kanal entfernt und gegen je eine Fraktion im β_1 - und β_2 -Bereich.

Am 15. Tag sind die Praezipitationsbögen kräftiger; zusätzlich finden sich zwei Fraktionen im α_2 -Bereich.

Gruppe III (s. Anhang Abb. 27) Am 5. und 10. Versuchstag sind keine Praezipitationslinien nachweisbar. Am 15. Tag treten im α_2 -Bereich zwei Fraktionen und im β_2 -Bereich eine Fraktion auf.

Gruppe IV (s. Anhang Abb. 27) Am 10. Versuchstag sind in dieser Gruppe die Fraktionen feststellbar, die in der Gruppe III am 15. Tag aufgetreten sind. Zusätzlich erscheint am 15. Tag eine langgestreckte im α_2 - und β_1 -Be-

reich liegende Fraktion. Der Bogen im β_2 -Bereich ist noch deutlicher ausgeprägt.

Bei kontinuierlicher täglicher Injektion von Humanserum in hoher Dosis sind die ersten von den Mäusen gegen Humanserum gebildeten praezipitierenden Antikörper am 10. Tag nachweisbar. Am 15. Tag sind bereits gegen sechs Fraktionen des Humanserums gerichtete Antikörper ausgebildet.

Bei gleichem Injektionsschema und einer einmaligen Ganzkörperbestrahlung von 300 r unmittelbar vor der ersten Injektion lassen sich am 15. Versuchstag praezipitierende Antikörper erkennen, die gegen vier Eiweißfraktionen des Humanserums gerichtet sind.

Trifft die Bestrahlung Tiere, die bereits 5 Tage lang täglich Humanserum erhalten hatten, sind die gleichen Antikörper am 15. Tag, also 10 Tage nach der Bestrahlung, nachweisbar, entsprechend den nur serumbehandelten Tieren der Gruppe II am 10. Versuchstag.

Beim Vergleich der bei den Gruppen II, III und IV auftretenden Antikörper ist die Reihenfolge des Auftretens der einzelnen Antikörper gleichartig. Zuerst sind Antikörper gegen zwei Fraktionen im α_2 -Bereich und je eine Fraktion im β_1 -Bereich und β_2 -Bereich entstanden. Während bei den nur serumbehandelten Tieren der Gruppe II am 15. Tag noch weitere Antikörper gegen zwei Eiweißfraktionen des Humanserums im α_2 -Bereich vorliegen, kommen diese bei unmittelbar vor der Serumbehandlung bestrahlten Tieren nicht vor.

In der Gruppe III finden sich die ersten Antikörper gegen Humanserum erst am 15. Tag, im Gegensatz zur Gruppe II, in der sich diese bereits am 10. Tag nachweisen lassen. Die Fraktionen der Gruppe III am 15. Tag entsprechen den Fraktionen der Gruppe II am 10. Tag.

Daraus ist zu schließen, daß die Röntgenbestrahlung die Antikörperbildung nicht verhindert sondern nur verzögert; diese Verzögerung beträgt unter den gegebenen Bedingungen 5 Tage.

Bei den am 5. Tag nach Beginn der Serumbehandlung bestrahlten Tiere der Gruppe IV lassen sich wie in der Gruppe II bereits am 10. Versuchstag Antikörper gegen die gleichen Fraktionen des Humanserums darstellen. Da am 15. Tag jedoch zusätzlich nur eine langgestreckte Fraktion im α_2 - bis β_1 -Bereich aufgetreten ist, kann auf eine Verzögerung einer bereits vor der Bestrahlung angelaufenen Antikörperbildung geschlossen werden.

Diskussion

Bei der Analyse serologischer Veränderungen haben im allgemeinen frühere Untersucher ein- bis zweimalige oder höchstens nach einigen Wochen booster-Injektionen vorgenommen. Versuchsanordnungen, bei denen wie in unserem Experiment in Serie an 15 aufeinanderfolgenden Tagen Antigen zugeführt wurde, wurden in der einschlägigen Literatur nicht gefunden. Ein weiterer Unterschied gegenüber den Versuchen anderer Autoren stellt in unserem Falle die Höhe der applizierten Dosis dar, die eigentlich nach Ergebnissen der Literatur (HANS SCHMID, 1955) eine Paralyse der Antikörperbildung hätte erwarten lassen können. Zum anderen stellt unsere Injektionslösung eine Mischung zahlreicher Proteinfractionen dar, während sonst gewöhnlich nur Einzelfractionen oder zumindest besser definierte Antigene verwendet wurden, z.B. Typhus-Vaccine (EHRICH et al., 1949), Rinderserum-Albumin (MAKINODAN et al., 1954), Di-Toxoid (FAGRAEUS, 1958), Tetanus-Toxoid (R.S. SPEIRS u. E.E. SPEIRS, 1964), mikrobielle Proteine (NOSSAL et al., 1965), um nur einige

verwendete Substanzen zu nennen.

Wir haben bewußt die hier dargestellte Versuchsanordnung gewählt, um Lücken in der Kenntnis der Antikörperbildung nach massiver Applikation von Proteinen auszufüllen. Diese Versuchsanordnung erscheint um so mehr gerechtfertigt, als klinisch bei der modernen Intensivtherapie oft sehr große, freilich homologe Proteinmengen über Wochen und Monate verabfolgt werden.

Die menschlichen und tierischen Eiweißkörper im Blut sowohl unter normalen als auch unter pathologischen Bedingungen, die humorale und zelluläre Antikörperbildung und die vermutete Bildung spezifischer Antikörper in Plasmazellen und ihren Vorstufen sind ausgiebig untersucht worden.

(FAGRAEUS, 1948; EHRLICH et al., 1949; WUHRMANN, 1957; ORTEGA u. MELLORS, 1957; FAGRAEUS, 1958; P. GRABAR, 1960; EHRLICH, 1961; de PETRIS et al., 1963; WELLENSIEK et al., 1964; SAINTE-MARIE u. COONS, 1964; F. SCHMID, 1966).

Durch eine einseitige Hinwendung auf das Problem der Antikörperbildung gegen ein Antigen sind die reaktiven Veränderungen nach Applikation heterologer Proteingemische wohl zu Unrecht etwas in den Hintergrund getreten.

Aus unseren Untersuchungen können nur einzelne Befunde mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden. Dies gilt zunächst für die Lymphknoten, wobei die bereits früher beschriebenen Veränderungen des regionären Lymphknotens (MASSHOFF u. RIECKERT, 1954; MASSHOFF u. FROSCH, 1958; MASSHOFF u. SCHLEIERMACHER, 1961; MASSHOFF u. GROSS, 1962; GROSS u. HERMS, 1965) prinzipiell in gleicher Weise auch im lymphoretikulären Gewebe der Milz auftreten. In der Milz kommt es neben Veränderungen in der weißen auch zur Abwandlung in der roten Pulpa, wie sie auch von ROBERTS (1964) in Untersuchungen mit

H³-markiertem Antigen und von PAPE u. PIRINGER-KUCHINKA (1956) nach Ganzkörperbestrahlung gefunden wurde. CONGDON u. MAKINODAN (1961) fanden sowohl im Lymphknoten als auch in der Milz Veränderungen in den Keimzentren, die jenen in unseren Versuchen entsprechen. HANNA (1964) bezog die erhebliche Strukturwandlung der Keimzentren in der frühen Phase der Immunreaktion auf eine Proliferation und Ausschwemmung von Zellen.

Qualitativ ist die reaktive Abwandlung im lymphoretikulären Gewebe des Lymphknotens und der Milz gleichartig. Es ergeben sich jedoch Unterschiede in quantitativer Hinsicht. Die Größenzunahme des Lymphknotens beträgt bis zum 6,5-fachen, dagegen die der Milz nur bis zum 2,1-fachen. Eine anfängliche Reduktion des Gewichtes von Lymphknoten und Milz, wie sie von KAPLAN u. BROWN (1952) angegeben wurden, haben wir nicht gefunden. URSO u. MAKINODAN (1963) bezogen die Gewichtszunahme der Milz auf eine Zellproliferation und auf das Auftreten von "AB-containing plasma cells". Wir meinen, daß der Unterschied in der Größenzunahme aber darauf beruhen könnte, daß im regionären Lymphknoten durch eine vermehrte Antigenzufuhr die Zellproliferation stärker stimuliert wird als in der Milz. Dieser Annahme würde auch der Befund entsprechen, daß die Lymphknoten jenseits des regionären Gebiets zwar makroskopisch auch vergrößert sind, aber nicht die gleiche Größenzunahme aufweisen. Ferner muß bedacht werden, daß die subcutane Applikation örtlich stärkere Reaktionen hervorruft als eine intravenöse.

In diesem Zusammenhang sind auch die Veränderungen an der Leber erwähnenswert. Die Sternzellen dieses Organs betrachten wir als einen Teil des retikulo-histiocytären Systems. COONS et al. (1951), CAMPBELL u. GARVEY (1960), ASKONAS u. RHODES (1965) und ROBERTS (1964) fanden in ihren Experimenten teils mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie teils bei Anwendung von markiertem Antigen eine

erhebliche Ablagerung von Antigen sowohl in den Sternzellen als auch in den Parenchymzellen. Nach unseren Befunden kommt es an den Sternzellen nur zu einer mäßigen Größenzunahme. Viel stärker sind die Befunde an den Leberepithelien. In den frühen Phasen des Versuches sind die Leberepithelien vermehrt doppelkernig offenbar als Zeichen einer gesteigerten Funktion, die im Rahmen der Anpassung an die Proteinzufuhr oder der vermehrten Proteinsynthese erforderlich geworden sein könnte. Mit zunehmender Versuchsdauer schlägt die Anabiose in eine Katabiose um, es treten Nekrobiosen und hyalinisierende Nekrosen auf. Dieser Befund ist in allen drei Versuchsgruppen bemerkenswert gleichartig.

Die Befunde an der Niere entsprechen im wesentlichen einer trüben Schwellung und einer verstärkten Proteinausscheidung. Hierbei handelt es sich wohl um die Folgen eines erhöhten Angebots von Eiweiß an die Nieren, um eine vermehrte Ausscheidung und demzufolge um eine gesteigerte Resorption von Protein (Resorptionsnephrose).

COONS et al. (1951) untersuchten Ablagerung und Elimination von Eialbumin, Rinderalbumin und menschlichem γ -Globulin in der Mäuseniere fluoreszenzmikroskopisch. Er fand für Eialbumin eine Ausscheidung innerhalb 4 Stunden ohne Ablagerung in den Glomerula, dagegen zeigte sich für Rinderalbumin und menschlichem γ -Globulin ein Auftreten in allen drei Abschnitten der Nieren mit einer Eliminationsdauer von 2-6 Tagen.

In unseren Untersuchungen fanden wir vorwiegend eiweißhaltige Flüssigkeit in den Tubuli einschließlich der Sammelröhrchen der Niere, wobei die Intensität mit der Versuchsdauer zunimmt. Diese Befunde sind in allen drei Gruppen gleichartig.

An Herz und Lunge sind bei alleiniger Serumbehandlung, nach Serumbehandlung und gleichzeitiger Bestrahlung und nach Serumbehandlung und Bestrahlung nach 5 Tagen keine

pathologischen Veränderungen nachzuweisen.

Es wurde davon ausgegangen und konnte auch erwartet werden, daß die unter den gewählten Bedingungen sich einstellende accidentelle Cytopoese in Lymphknoten und Milz mit Änderungen des Zell- und Proteinbestandes im Blut einhergeht. Diese Annahme hat sich bestätigt. Für das vermehrte Auftreten von lymphocytären Zellelementen im peripheren Blut kann ohne weiteres eine gesteigerte Ausschwemmung aus den Lymphknoten angenommen werden. Auch die während des Versuches stichprobenhaft untersuchten Knochenmarksausstriche weisen auf reaktive Veränderungen des haemoretikulären Gewebes hin. Es findet sich auch hier eine gesteigerte Cytopoese, die allerdings nicht im einzelnen analysiert wurde.

MAKINODAN et al. (1954) fanden bei Hühnern nach Injektion von kristallisiertem Rinderalbumin am 6. Tag einen deutlichen Anstieg der Granulocyten bei gleichzeitigem Abfall der Lymphocyten. In unserem Versuch ist am 5. Tag in allen drei Gruppen eine deutliche Leukocytose nachweisbar, die sich bis zum Versuchsende aber zurückbildet und sogar Werte unter der Norm erreicht. Worauf dieses phasenhafte Verhalten zurückzuführen ist, läßt sich nicht entscheiden. Die anfängliche Leukocytose am 5. Tag stellt möglicherweise eine primäre Reaktion dar, wie sie für eine Reihe von den Gesamtorganismus betreffenden Läsionen der verschiedensten Art bekannt ist und besonders von HOFF näher untersucht wurde.

Mc NEIL (1950) sah bei Kaninchen nach Injektion von Spiritus oder 30 %iger Rinderalbumin-Lösung in die Haut im Verlaufe von 10 Tagen keine Umstellung im peripheren Blutbild. FISCHER et al. (1949) fanden sowohl nach ACTH-Gaben als auch nach Bestrahlung einen Abfall der Lymphocyten bis zu 50 % im Blut, auch SCHREK (1961) beschrieb nach Bestrahlung eine Depression der Lymphocytopoese im Lymphknoten als auch im peripheren Blut. Nach HAGEN

(1962) weist das lymphatische System die empfindlichste Reaktion nach Bestrahlung auf, im peripheren Blut beobachtete er eine Leukopenie mit Lymphopenie, wobei sich die Leukopenie jedoch schnell zurückbildete.

In unseren Untersuchungen nimmt die Zahl der kleinen Lymphocyten sowohl im Lymphknoten als auch im peripheren Blut ab, und zwar betrugen die Werte am 5. Tag nur noch $1/3$, gegen Versuchsende 70 % der Norm. Demgegenüber verhalten sich die großen und mittelgroßen Lymphocyten anders, in allen drei Gruppen haben sie bis zum 5. Tag zugenommen, wobei aber die großen Lymphocyten bei den bestrahlten Tieren wieder sehr schnell an Zahl abnehmen. Letzteres ist bei den nur serumbehandelten Tieren nicht der Fall. Die mittelgroßen Lymphocyten verhalten sich analog. ROSS et al. (1952) fanden in der Lymphe normaler Tiere einen Gehalt von 3-5 % großen Lymphocyten, der sich nach Bestrahlung bis auf 70 % steigerte. Besonders ist zu erwähnen, daß in allen drei Versuchsgruppen Zellen auftreten, die nach den herkömmlichen Kriterien nicht ohne weiteres zu den Lymphocyten zu rechnen sind. Wir haben diese als kernhaltige große Elemente zusammengefaßt und nach haematologischen Kriterien in die Gruppe der Monocyten eingeordnet. Diese Zellen treten bereits am 5. Tag auf, sind dagegen in der III. Gruppe am 10. Tag nicht nachzuweisen.

GÜNTHER (1964) erklärte das vermehrte Auftreten von Monocyten durch eine gesteigerte Phagocytosetätigkeit dieser Zellen nach Gaben von Antigen. MAKINODAN et al. (1954) fanden in der Milz und im Blut große pyknotische und großvakuolige Zellen, die üblicherweise nicht gefunden werden können. Es ist also anzunehmen, daß es zu einer vermehrten Ausschwenkung von Lymphocyten zunächst in die Lymphe, wie von ROSS et al. (1952) beschrieben, und dann in das Blut kommt, wodurch sich die Abnahme der Zahl dieser Zellen im Lymphknoten er-

klären könnte. GROSS u. HERMS (1965) untersuchten die Lymphknoten nach Bestrahlung und nach alleiniger Serumbehandlung und konnten zeigen, daß sich die Effekte bei Serumbehandlung und Bestrahlung kombinieren. Man hätte nun erwarten können, daß sich die Reaktionen im peripheren Blut ebenfalls kombinieren, d.h., daß die Zahl der kleinen Lymphocyten bei Serumbehandlung und gleichzeitiger Bestrahlung doppelt so niedrig wie bei alleiniger Serumbehandlung oder Bestrahlung liegt. Ein solches Verhalten ist aber nicht zu registrieren. Daher dürfte es sich bei der Lymphocytenverminderung wahrscheinlich um eine Störung des Gleichgewichtes zwischen Zellbildung und -abbau handeln.

Bei den kleinen Lymphocyten kommt es zu einem Abfall von ca. 55 %; dabei ist auffallend, daß große Lymphocyten, mittelgroße Lymphocyten und monocytäre Zellen zusammen 50 % ergeben, was etwa der Zahl der geschwundenen kleinen Lymphocyten entspricht. Dadurch könnte also der Schwund der kleinen Lymphocyten kompensiert worden sein. Es ergibt sich daraus auf jeden Fall, daß die accidentelle Cytopoese wirksam geworden ist, wie auch KIRSTAEDTER (1966) in seinen Drainageversuchen zeigen konnte. Andererseits könnte der genannte Befund für die von manchen Autoren vertretene Vorstellung sprechen (HARRIS, T.N. u. HARRIS, S., 1949; LEDUC et al., 1955; NOSSAL, 1962; GOWANS u. UHR, 1966; DENMAN et al., 1967), daß Lymphocyten entwicklungsfähige Zellelemente seien, aus denen durch Transformation andere Zellelemente hervorgehen könnten. Wir möchten diesbezüglich auch nach der angeblich geglückten Züchtung monocytärer Zellelemente aus Lymphocyten in der Gewebekultur (GROPP u. FISCHER, 1964) zurückhaltend sein.

Untersuchungen an bestrahlten Tieren wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt, um die Regenerationsfähigkeit des lymphatischen Gewebes und die Depression der Immunitätslage zu studieren (TALIAFERRO, W. u. TALIAFERRO, L.G., 1951; HJORT, 1959; WINTER, 1960;

MAKINODAN et al., 1962; THORBECKE et al., 1964). Dabei wurde eine besonders schnelle Zerstörung der Lymphocyten, aber auch eine rasch einsetzende Regeneration festgestellt. Auch in unseren Untersuchungen konnten wir feststellen, daß die Effekte der Serumbehandlung durch die Strahlenwirkung nur in geringem Umfange abgewandelt werden. Ferner konnte gezeigt werden, daß die Strahleneinwirkung an den Serumbestandteilen ebenfalls nur zu geringgradigen Änderungen führt. Dabei muß einschränkend gesagt werden, daß es aus methodischen Gründen nicht zulässig ist, aus immunologischen Untersuchungen quantitative Schlüsse zu ziehen, dagegen sind qualitative Veränderungen zu erfassen. Auch aus der Immuno-elektrophorese allein kann nur mit Zurückhaltung geschlossen werden, daß etwa eine erhöhte Abbaukapazität vorläge, da beispielsweise eine excessive Konzentrationserhöhung des Antigens bei Konstanthaltung des in den Kanal eingefüllten Antiserums zum Wegfall eines Praecipitationsbogens führen kann.

Mit unseren immuno-elektrophoretischen Untersuchungen haben wir zeigen können, daß ein erheblicher Teil des eingespritzten Humanserums im Mäuseserum auftritt und nachweisbar ist. Der zu erwartende Abbau der Fraktionen des Humanserums ist also nicht so groß, daß nicht am Ende des Versuches noch Fraktionen des applizierten Serums gefunden werden könnten. Mc MASTER et al. (1954) und GARVEY u. CAMPBELL (1958) nahmen an, daß die Maus wegen des sehr langen Verbleibens eines Antigens ein schlechter Antikörperbildner sei. Doch fanden wir, daß bei konstanter Zufuhr von humanem Serum offenbar die Abbaukapazität des Eiweisses verstärkt ist in Abhängigkeit von der Zeit. Dafür spricht die Feststellung, daß sich gegen Ende des Versuches Fraktionen, die zu Versuchsbeginn kräftige Praecipitationsbögen bildeten, schwach oder überhaupt nicht nachweisen lassen. DIXON et al. (1954) glaubt, die Elimination von Substanzen sei

einmal von der Tierspezies zum anderen vom Antigen und außerdem von der Zahl der verabreichten Injektionen abhängig.

Als Reaktion auf das eingespritzte Humanserum treten zu verschiedenen Zeiten Antikörper gegen verschiedene Fraktionen des Humanserums auf. Der Beginn der Antikörperbildung nach einmaliger Injektion von Antigen wurde zwischen dem 5. - 9. Tag beobachtet, bei nachfolgender 2. Injektion soll die Antikörperbildung rascher erfolgen (DIXON, 1956; RICHTER u. HAUROWITZ, 1960; SORKIN, 1961; ROBERTS, 1966). Das Auftreten der für ein Antigen spezifischen Antikörper bei Verwendung von Antigengemischen vollzieht sich nach unseren Untersuchungen in ganz bestimmter zeitlicher Reihenfolge. Durch die Strahlenwirkung kommt es sowohl bei Serumbehandlung und gleichzeitiger Bestrahlung als auch bei Serumbehandlung und Bestrahlung nach 5 Tagen zu einem hemmenden Effekt.

Der hemmende Effekt der Strahlen wurde oft untersucht und reicht in seiner Auffassung von einer vollständigen Blockade bis zu einer Hemmung in Abhängigkeit von Dosis und Zeitpunkt der Strahlengabe (DIXON et al., 1952; ROBERTS jr. u. DIXON, 1955; FITCH et al., 1956; MAKINODAN et al., 1959; STENDER et al., 1959; PORTER, 1960; UHR u. SCHARF, 1960; DORIA et al., 1962; CLAMAN, 1963; DIXON u. CONAHEY, 1963; TALIAFERRO et al., 1964; PORTER, 1964; LADNER, 1965). Wir konnten zeigen, daß durch die Bestrahlung nur eine Verzögerung eintritt, aber im Prinzip beim Auftreten der Antikörper wieder die gleichen Fraktionen in der Reihenfolge erscheinen, wie sie nur bei alleiniger Serumbehandlung zu finden sind. So treten die Antikörper, die bei alleiniger Serumbehandlung nach 10 Tagen erscheinen, nach Bestrahlung erst nach 15 Tagen auf. Mit einer Ganzkörperbestrahlung von 300 r läßt sich eine Antikörperbildung nicht unterdrücken sondern nur verzögern; auch wird sie in ihrem Ablauf nicht beeinträchtigt. Bei Bestrahlung am 5. Tag ist bereits bis zum 5. Tag die Antikörperbildung angelaufen, denn es finden sich wie bei den

nur serumbehandelten Tieren am 10. Tag nur vier Antikörper, wobei die Konzentrationen etwas verringert erscheinen. Hätte aber die Bestrahlung keinen Effekt gezeigt, müßte man annehmen, daß am 15. Tag wieder 6 Fraktionen auftreten. Dies ist aber nicht der Fall, denn es werden nur die bereits am 10. Tag sich darstellenden Fraktionen gefunden. So kann auch hier eine Verzögerung einer bereits angelaufenen Antikörperbildung angenommen werden. Die Reihenfolge des Auftretens der Antikörper ist auch unter diesen Bedingungen gleich geblieben.

Zusammenfassung

Zur Analyse der gesamtorganismischen Reaktionen nach Applikation hoher Dosen eines Proteingemisches wurden NMRI-Mäusen tgl. mit 0,25 ml Humanserum insgesamt 15 Tage behandelt.

Der Reaktionsablauf sollte durch eine gleichzeitige und eine nach 5 Tagen vorgenommene Ganzkörperbestrahlung von 300 r modifiziert werden.

Die histologischen, haematologischen und serologischen Untersuchungen haben folgendes ergeben:

1. histologisch

- a) Bei den Tieren kommt es sowohl im Lymphknoten als auch in der Milz zu einer qualitativ gleichartigen reaktiven Abwandlung des lymphoretikulären Gewebes. Neben Veränderungen an der weißen Pulpa stellt sich auch eine Abwandlung der roten Pulpa der Milz ein. Es handelt sich hierbei um Effekte der accidentellen Cytopoese.
- b) Das Gewicht von Lymphknoten und Milz verhält sich quantitativ unterschiedlich: der Lymphknoten im regionären Gebiet erfährt eine Gewichtszunahme bis zum 6,5-fachen, die Milz nur bis zum 2,1-fachen.

- c) Die Sternzellen erfahren eine nur geringe Größenzunahme; dagegen sind die Strukturänderungen der Leberepithelien beachtlicher. Diese zeigen als Ausdruck einer Anabiose verstärktes Auftreten von Doppelkernigkeit in allen drei Gruppen und als Zeichen der Katabiose mit zunehmender Versuchsdauer Nekrobiosen und Nekrosen.
- d) Die Niere zeigt histologisch Veränderungen im Sinne einer trüben Schwellung und mit zunehmender Versuchsdauer eine vermehrte Proteinausscheidung, daraus resultiert eine Art von Resorptionsnephrose.

2. haematologisch

- a) In allen drei Gruppen, besonders in der III. Gruppe, tritt eine Leukocytose bei deutlichem Abfall der kleinen Lymphocyten auf. Bis zum 15. Tag bildet sich die Leukocytose zurück. Die Rückbildung ist nur in der III. Gruppe etwas verzögert.
- b) Gleichzeitig nehmen die großen und mittelgroßen Lymphocyten und die monocytären Zellelemente zu.

3. serologisch

- a) Mit zunehmender Versuchsdauer wird die Abbaukapazität gegenüber dem eingespritzten Humanserum gesteigert. Gegen Ende des Versuches sind einzelne anfangs deutlich darstellbare Fraktionen nur noch schwach oder gar nicht mehr nachweisbar.
- b) Das Auftreten der für ein Antigen spezifischen Antikörper vollzieht sich bei der Verwendung von Antigengemischen in einer bestimmten zeitlichen Reihenfolge.
- c) Bei Serumbehandlung allein treten am 10. Tag gegen vier Fraktionen des Humanserums Antikörper auf, und zwar zwei Fraktionen im α_2 -Bereich und je eine Fraktion im β_1 - und β_2 -Bereich; bei

gleichzeitiger Bestrahlung erscheinen die ersten Antikörper erst am 15. Tag mit 2 Fraktionen im α_2 -Bereich und eine Fraktion im β_2 -Bereich. Bei Bestrahlung nach 5 Tagen sind am 10. Tag die Fraktionen sichtbar, die bei gleichzeitiger Bestrahlung erst am 15. Tag darstellbar sind, am 15. Tag zusätzlich noch eine Fraktion im β_1 -Bereich.

- d) Eine Ganzkörperbestrahlung von 300 r hemmt nicht vollständig, sondern verzögert nur die Antikörperbildung. Unter den Versuchsbedingungen beträgt die Verzögerung 5 Tage.
- e) Die Reihenfolge der auftretenden Antikörper ändert sich nach einer Bestrahlung nicht.

4. zusammengefaßt

Die konstante subcutane Zufuhr von humanem Serum führt bei der Maus zu einer Umstellung, die sich histologisch an Lymphknoten und Milz sowie Leber und Niere durch eine Wandlung des Zell- und Gewebsbildes, haematologisch durch eine Verschiebung der Zahl von Lymphocyten und Leukocyten sowie serologisch in einer Änderung des Bluteiweißbestandes ausdrückt. Neben diesem Verhalten haben die Untersuchungen durch die immunoelektrophoretische Analyse ein kennzeichnendes Verhalten des zugeführten Eiweisses und der entsprechenden Antikörper ergeben.

Literaturverzeichnis

1. Askonas, B.A. and J.M. Rhodes: Immunogenicity of antigen-containing ribonucleic acid preparations from macrophages.
Nature, 205, 470 (1965)
2. Campbell, D.H. and J.S. Garvey: Factors involved in antibody formation.
J. Infect. Dis., 107, 15 (1960)
3. Claman, H.N.: Decline of antibody and impaired anamnesis following X-rays.
J. Immunol., 91, 29 (1963)
4. Congdon, C.C. and T. Makinodan: Splenic white pulp alteration after antigen injection: relation to time of serum antibody production.
Amer. J. Path., 39, 697 (1961)
5. Coons, A.H., E.H. Leduc and M.H. Kaplan: Localisation of antigen in tissue cells, fate of injected foreign proteins in the mouse.
J. Exper. Med., 93, 173 (1951)
6. Denman, A.M., Th. L. Vischer and P. Stastny: Termination of acquired tolerance by administration of small lymphocytes.
J. Immunol., 98, 442 (1967)
7. Dixon, F.J., D.W. Talmage and P.H. Maurer: Radiosensitive and radioresistant phases in the antibody responses.
J. Immunol., 68, 693 (1952)
8. Dixon, F.J., P.H. Maurer and M.P. Deichmiller: Primary and specific anamnestic antibody responses of rabbits to heterologous serum protein antigens.
J. Immunol., 72, 179 (1954)
9. Dixon, F.J., P.H. Maurer, W. Weigle and M.P. Deichmiller: Rates of antibody synthesis during first, second and hyperimmune responses of rabbits to bovine gamma-globulin.
J. Exper. Med., 103, 425 (1956)

10. Dixon, F.J. and P.J. Mc Conahey: Enhancement of antibody formation by whole-body X-radiation.
J. Exper. Med., 117, 833 (1963)
11. Doria, G., J.W. Goodman, N. Gengozian and C.C. Congdon: Immunologic study of antibody-forming cells in mouse radiation chimeras.
J. Immunol., 88, 20 (1962)
12. Ehrlich, W.-E., D.L. Drabkin and C. Forman: Nucleic acids and the production of antibody by plasma-cells.
J. Exper. Med., 90, 157 (1949)
13. Ehrlich, W.E.; Eigenschaften und Bildung humoraler und zellständiger Antikörper.
Arch. klin. exp. Derm., 213, 313 (1961)
14. Fagraeus, A.: The plasma cellular reaction and its relation to the formation of antibodies in vitro.
J. Immunol., 58, 1 (1948)
15. Fagraeus, A.: Cellular reaction in antibody formation.
Acta haemat. (Basel), 20, 1 (1958)
16. Fischel, E.E., M. Le May and E.A. Kabat: The effect of adrenocorticotrophic hormone and X - rays on the amount of circulating antibody.
J. Immunol., 61, 89 (1949)
17. Fitch, F.W., R.W. Wissler, M. La Via and P. Parker: The timing of antigen injection relative to whole-body X-irradiation and the development of circulating antibody and the splenic histologic reaction in the rat.
J. Immunol., 76, 151 (1956)
18. Garvey, J.S. and D.H. Campbell: Effect of secondary injections of antigen upon the retention in liver of a primary injection,
J. Exper. Med., 107, 497 (1958)
19. Gowans, J.L. and J.W. Uhr: The carriage of immunological memory by small lymphocytes in the rat.
J. Exper. Med., 124, 1017 (1966)

20. Grabar, P.: Die Rolle der Bluteiweißkörper bei der humoralen Abwehr.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 66, 279 (1960)
21. Grabar, P. and P. Burtin: Immuno-Electrophoretic Analysis - Applications to human biological fluids -.
Amsterdam-London-New York, Elsevier Publishing Company, 1964.
22. Gropp, A. und R. Fischer: Untersuchungen zur Phyto-hämagglutinin-stimulierten Umwandlung von menschlichen Blutlymphocyten zu blasten-artigen Zellen.
Virchows Arch. path. Anat., 338, 64 (1964)
23. Gross, U.M. und J. Herms: Das Verhalten des akti-vierten Mäuselymphknoten nach Röntgenbe-strahlung.
Beitr. path. Anat., 131, 200 (1965)
24. Grundmann, E.: Über die Unterscheidung von 2 Lympho-cytentypen im Phasenkontrastmikroskop.
Virchows Arch. path. Anat. 332, 17 (1959)
25. Günther, O.: Die Entwicklung der Immunität.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2449 (1964)
26. Hagen, U.: Strahlenschädigung der lymphatischen Or-gane.
Med. Welt, 18, 1009 (1962)
27. Hanna, M.G.: An autoradiographic study of the germinal center in spleen white pulpa during early intervals of the immune response.
Lab. Invest., 13, 95 (1964)
28. Harris, T.N. and S. Harris: Histochemical changes in lymphocytes during the production of anti-bodies in lymph nodes of rabbits.
J. Exper. Med., 90, 169 (1949)
29. Heremans, J., J. Clausen, M.Th. Heremans and R. Rask-Nielsen: Immuno-electrophoretic cha-racteristics of normal mouse serums as a basis for studying pathological changes in serums of mice carrying transplantable malignant growths.
J. Nat. Cancer Inst., 22, 45 (1959)

30. Hoff, F.: *Klinische Physiologie und Pathologie*.
5. Auflage.
Stuttgart, Georg Thieme Verlag (1957)
31. Hjort, G.H.: *Effect of roentgen irradiation of lymphocytes in vivo*.
Acta radiol., 52, 315 (1959)
32. Kaplan, H.S. and M.B. Brown: *Effect of peripheral shielding on lymphoid tissue response to irradiation in C 57- black mice*.
Science, 116, 195 (1952)
33. Kirstaedter, H.-J.: *Das Verhalten des lymphatischen Systems der Ratte bei längerer Lymphdrainage*.
Beitr. path. Anat., 133, 5. 381 (1966)
34. Ladner, H.A.: *Zur Beeinflussung der Strahlenwirkung bei Mensch und Tier*.
Med. Welt, 2, 106 (1965)
35. Leduc, E.H., A.H. Coons and J.M. Connolly: *Studies on antibody production*.
II. *The primary and secondary responses in the popliteal lymphnode of the rabbit*.
J. Exper. Med., 102, 61 (1955)
36. Makinodan, T., F.R. Royal and H.R. Wolfe: *Precipitin production in chickens*.
(X. *Cellular changes in the spleen during antibody production*).
J. Immunol., 72, 39 (1954)
37. Makinodan, T., F.R. Royal and H.R. Wolfe: *Precipitin production in chickens*.
(XI. *Site of antibody production*)
J. Immunol., 72, 45 (1954)
38. Makinodan, T., B.H. Friedberg, M.G. Tolbert and N. Gengozian: *Relation of secondary antigen-injection to time of irradiation an anti-body-production in mice*.
J. Immunol., 83, 184 (1959)
39. Makinodan, T., M.A. Kastenbaum and W.J. Peterson: *Radiosensitivity of spleen-cells from normal an preimmunized mice and its significance to intact animals*.
J. Immunol., 88, 31 (1962)

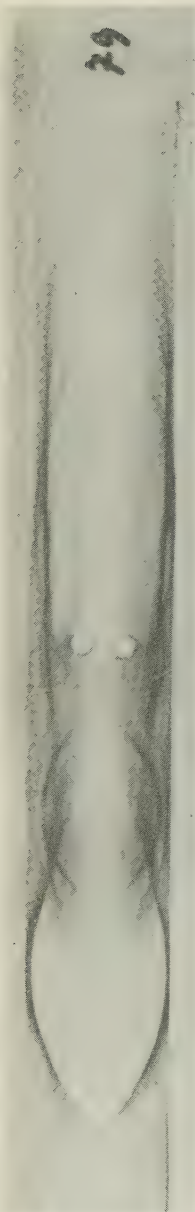
40. Maßhoff, W.: Vergleichende Cytologie im leistungsgesteigerten Lymphknoten.
Verh. Dtsch. Ges. Path., 37. Tg., 190,
(1953)
41. Maßhoff, W. und P. Rieckert: Vergleichende Cyto- und Histologie am leistungsgesteigerten Lymphknoten.
Frankf. Zschr. Path., 65, 43 (1954)
42. Maßhoff, W. und B. Frosch: Untersuchungen über den Reaktionsablauf im Lymphknoten.
Virchows Arch. path. Anat., 331, 666
(1958)
43. Maßhoff, W.: Über Reaktionen des lymphatischen Gewebes.
Med. Welt, 26, 1393 (1960)
44. Maßhoff, W. und E. Schleiermacher: Chromosomenzahl bei der normalen und akzidentellen Cytopoese im Lymphknoten.
Klin. Wschr., 39, 1197 (1961)
45. Maßhoff, W. und U. Gross: Die postnatale Entwicklung des Lymphknoten bei der Maus.
Virchows Arch. path. Anat., 335, 109 (1962)
46. Mc Master, Ph. D., H. Kruse, E. Sturm and J.L. Edwards: The persistance of bovine gamma-globulin injected as an antigen into rabbits.
J. Exper. Med., 100, 341 (1954)
47. Mc Neil, C.: Cellular changes in rabbits during antibody formation.
J. Immunol., 65, 359 (1950)
48. Nossal, G.J.V. and O. Mäkelä: Autoradiographic studies on the immune response.
I. The kinetics of plasma-cells proliferation.
J. Exper. Med., 115, 209 (1962)
49. Nossal, G.J.V., G.L. Ada and C.M. Austin: Antigens in Immunity.
IX. The antigen content of single antibody-forming cells.
J. Exper. Med., 121, 945 (1965)

50. Ortega, L.G. and R.C. Mellors: Cellular sites of formation of gamma-globulin.
J. Exper. Med., 106, 627 (1957)
51. Pape, R. und A. Piringer-Kuchinka: Über die Wiederherstellung des lymphoretikulären Systems nach Strahlenschäden.
Strahlentherapie, 101, 523 (1956)
52. de Petris, St., G. Karlsbad and B. Pernis: Localization of antibodies in plasma-cells by electron-microscopy.
J. Exper. Med., 117, 849 (1963)
53. Porter, R.J.: Studies on antibody formation.
- Effects of X-irradiation on adaptation for the secondary response of rabbits to bovine gamma-globulin - .
J. Immunol., 84, 485 (1960)
54. Porter, R.J.: Temporal studies on suppression by X-rays of adaptation for the secondary antibody response.
J. Immunol., 92, 425 (1964)
55. v. Radetzky: Dissertation (unveröffentlicht).
56. Richter, M. and F. Haurowitz: Continuous synthesis of antibody after primary immunization with protein antigen.
J. Immunol., 84, 420 (1960)
57. Roberts, A.N.: Quantitative cellular distribution of tritiated antigen in immunized mice.
Amer. J. Path., 44, 5.411 (1964)
58. Roberts, A.N.: Cellular localization and quantitation of tritiated antigen in mouse lymphnodes during early primary immune response.
Amer. J. Path., 49, 5.889 (1966)
59. Roberts jr., J.C. and F.J. Dixon: The transfer of lymphnode cells in the study of the immune response to foreign proteins.
J. Exper. Med., 102, 379 (1955)

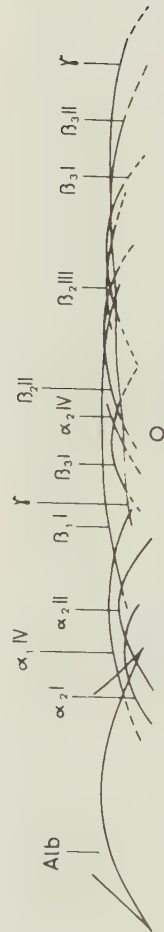
60. Ross, M.H., J. Furth and R.R. Bigelow: Changes in cellular composition of the lymph caused by ionizing radiations.
Blood, 7, 417 (1952)
61. Sainte-Marie, G. and A.H. Coons: Studies on antibody production.
X. Mode of formation of plasmocytes in cell-transfer experiments.
J. Exper. Med., 119, 743 (1964)
62. Sorkin, E., J.M. Rhodes and St.V. Boyden: Antibody synthesis in relation to levels of humoral and cell-fixed antibodies in rabbits.
J. Immunol., 86, 101 (1961)
63. Speirs, R.S. and E.E. Speirs: Cellular reactions to reinjection of antigen.
J. Immunol., 92, 540 (1964)
64. Schmid, H.: Fortschritte der Serologie. 2. Auflage.
Darmstadt, Dr. Dietrich Steinkopf Verlag (1955)
65. Schmidt, F.: Cytobiologie der Immunocyten (Plasmazellen).
Die gelben Hefte (Behring-Werke AG.),
Heft 12, 481 (1966)
66. Schrek, R.: Qualitative and quantitative reactions of lymphocytes to X-rays.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 95, 839 (1961)
67. Stender, H.St., D. Ringleb, D. Strauch und H.Winter: Die Beeinflussung der Antikörperbildung durch Zytostatika und Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie, Suppl. 43, 392 (1959)
68. Taliaferro, W.H. and L.G. Taliaferro: Effect of X-rays on immunity. (a review).
J. Immunol., 66, 181 (1951)
69. Taliaferro, W.H., L.G. Taliaferro and B. Jaroslow: Radiation and Immune Mechanisms.
New York and London, Academic Press (1964)

70. Thorbecke, G.J., E.B. Jacobson and R. Asofsky:
Gamma-Globulin and antibody formation in vitro.
IV. The effect on the secondary response of X-irradiation given at varying intervals after a primary injection of bovine gamma-globulin.
J. Immunol., 92, 734 (1964)
71. Uhr, J.W. and M. Scharf: Delayed Hypersensitivity.
V. The effect of X-irradiation on the development of delayed hypersensitivity and antibody formation.
J. Exper. Med., 112, 65 (1960)
72. Urso, P. and T. Makinodan: The role of cellular division and maturation in the formation of precipitating antibody.
J. Immunol., 90, 897 (1963)
73. Wellensiek, H.J. and A.H. Coons: Studies on antibody production.
IX. The cellular localization of antigen molecules (ferritin) in the secondary response.
J. Exper. Med., 119, 685 (1964)
74. Winter, H.: Cytologische Beobachtungen bei der Regeneration des lymphoretikulären Gewebes nach Ganzbestrahlung.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 66, 941 (1960)
75. Wuhrmann, F. und Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
(Untersuchungsmethoden und deren klinische, praktische Bedeutung)
Basel/Stuttgart, Verlag Benno Schwabe u.Co., 1957.

A N H A N G



79



79

Abb. 15: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Normalserum der Maus (Gruppe I), entwickelt mit einem Kaninchen-Anti-Mäuseserum.
Text s. S. 23.

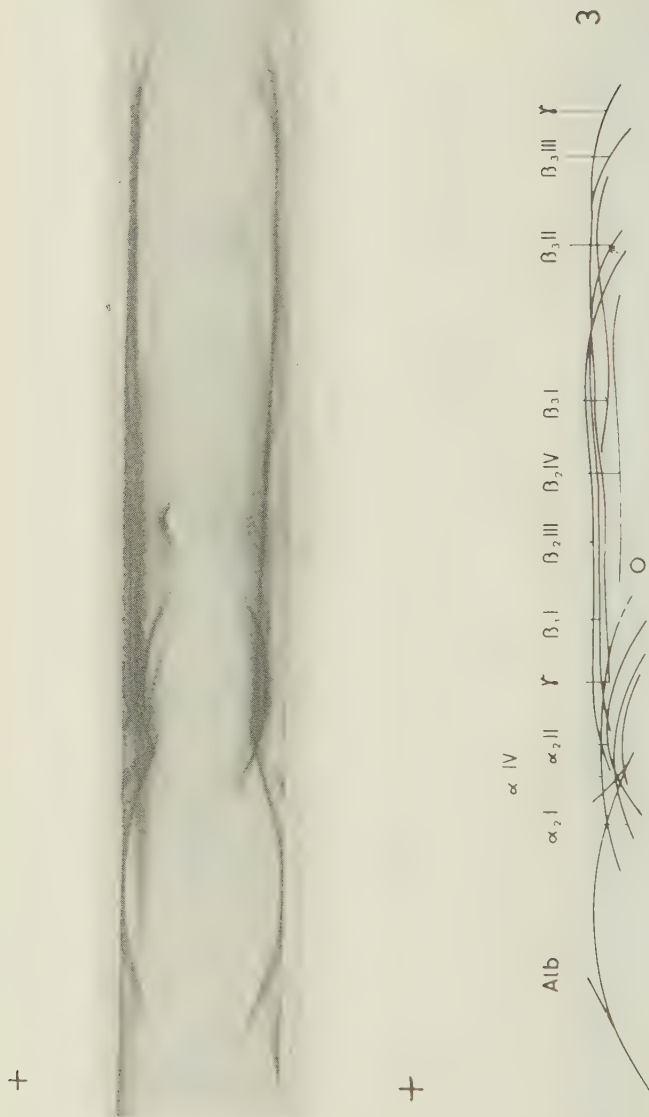


Abb. 16: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe II (nur Serumbehandlung) am 5. Versuchstag, entwickelt mit Kaninchen-Anti-Mäuseserum. Text siehe S. 23.

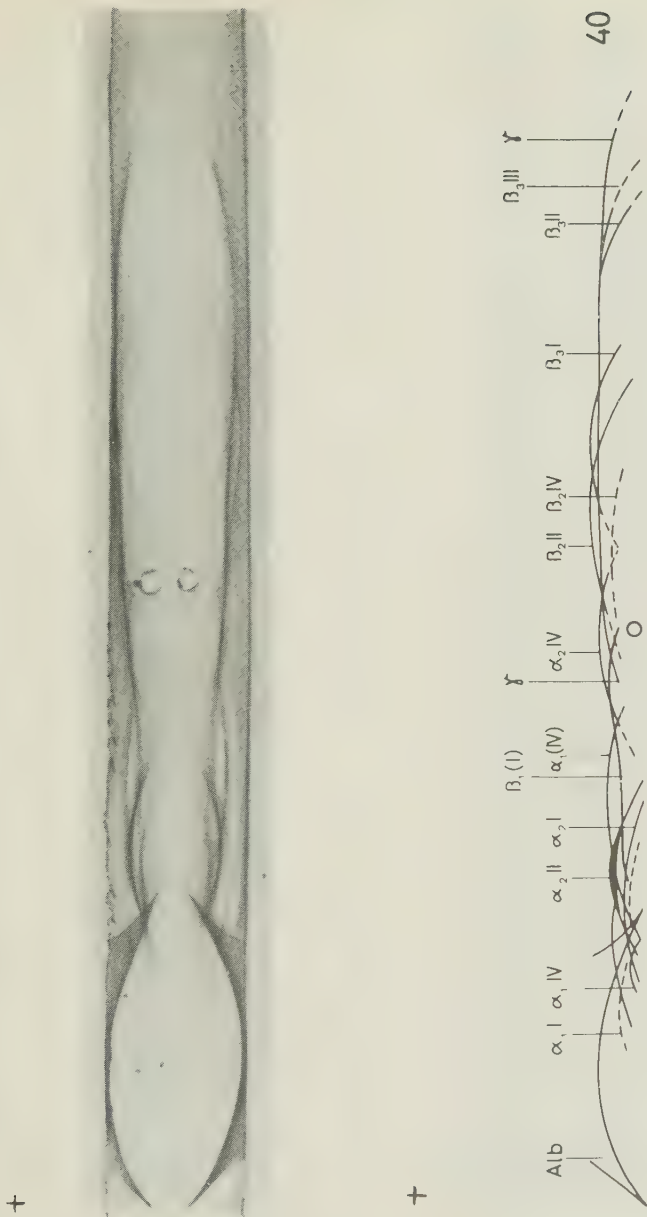


Abb. 17: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe II (nur Serumbehandlung) am 10. Versuchstag, entwickelt mit Kaninchen-Anti-Mäuseserum. (Text siehe S. 23.)

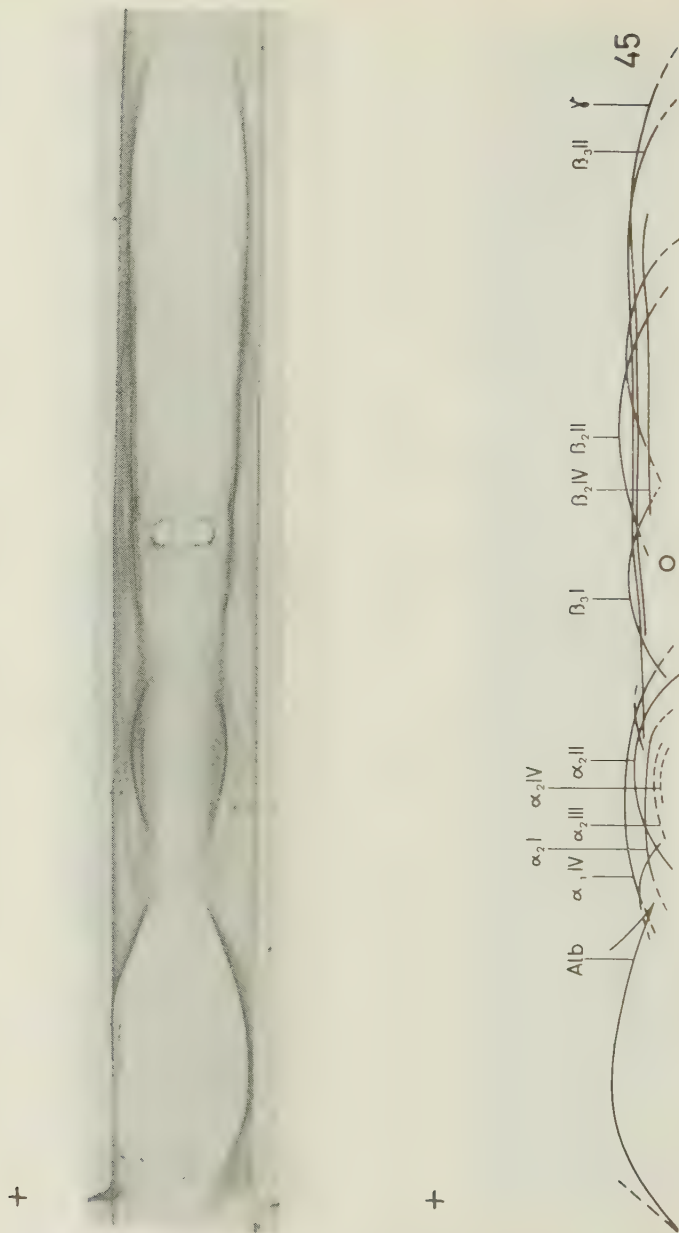


Abb. 18. Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe II (nur Serumbehandlung) am 15. Versuchstag, entwickelt mit Kaninchen-Anti-Mäuseserum. Text siehe S. 23.

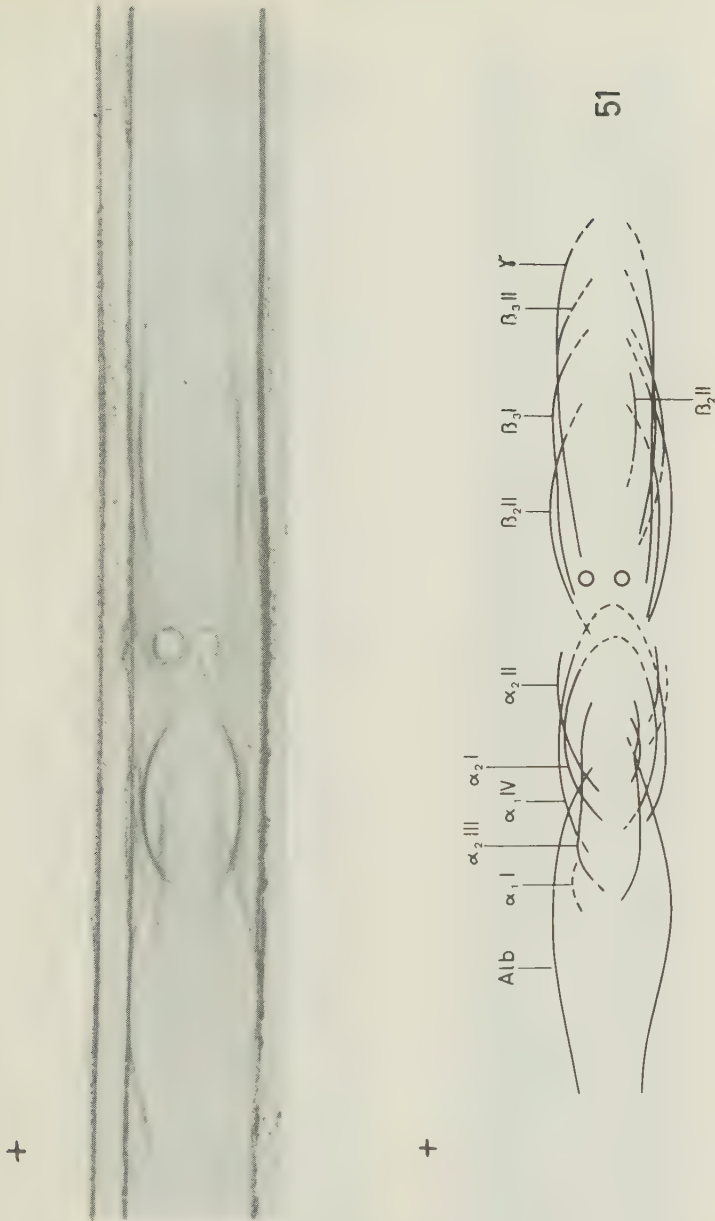


Abb. 19: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe III (Serumbehandlung und gleichzeitige Bestrahlung) am 5. Versuchstag, entwickelt mit Kaninchen-Anti-Mäuseserum. Text siehe S. 23.

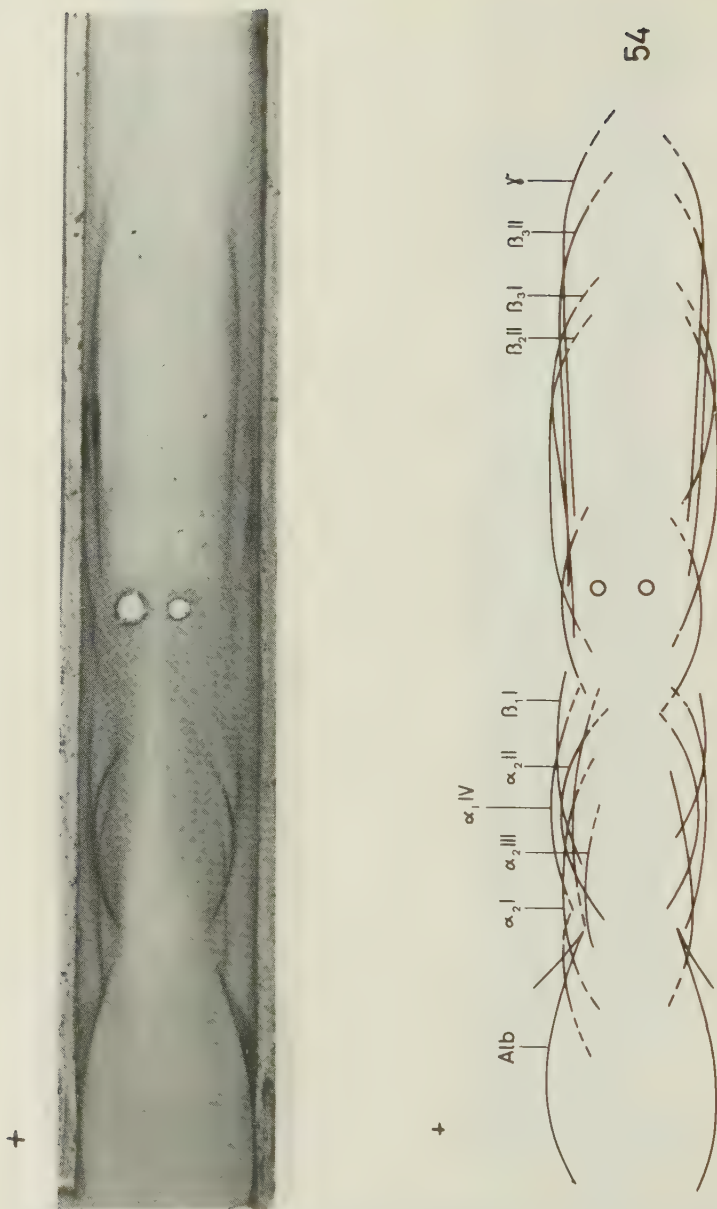


Abb. 20. Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe III (Serumbehandlung und gleichzeitige Bestrahlung) am 10. Versuchstag, entwickelt mit Kaninchen-Anti-Mäuseserum. Text siehe S. 23.

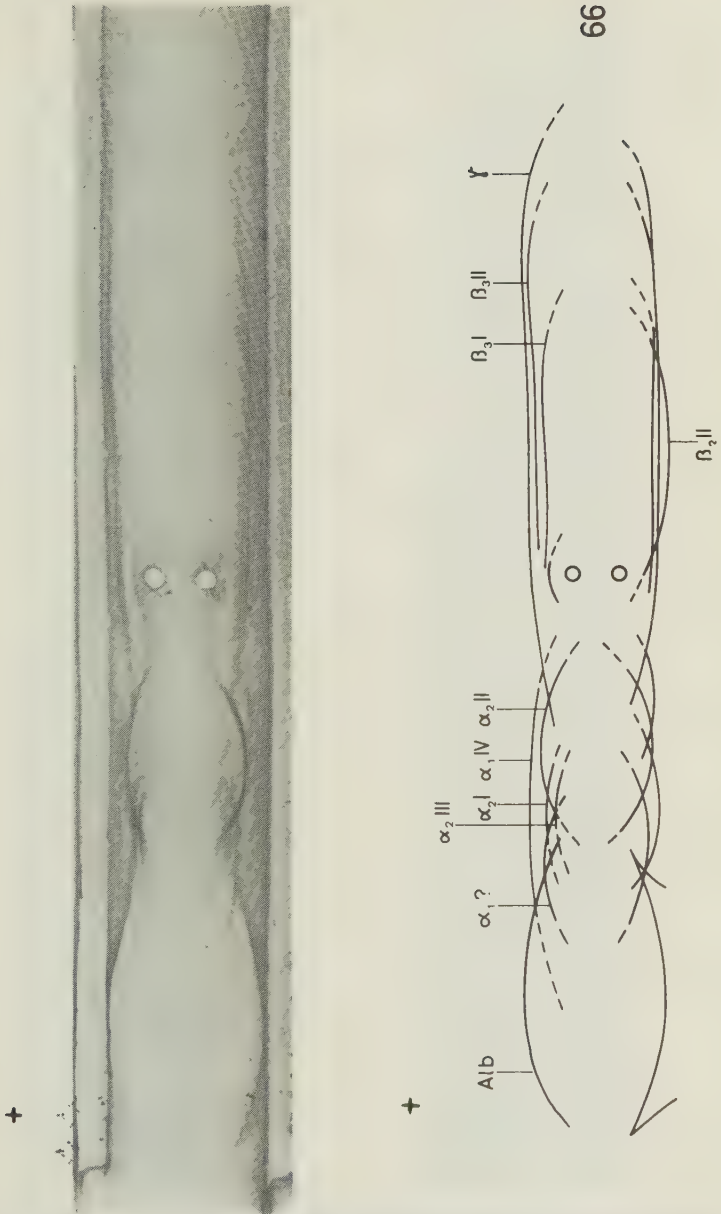


Abb. 21: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe III (Serumbehandlung und gleichzeitige Bestrahlung) am 15. Versuchstag, entwickelt mit Kaninchen-Anti-Mäuseserum. Text siehe S. 23.

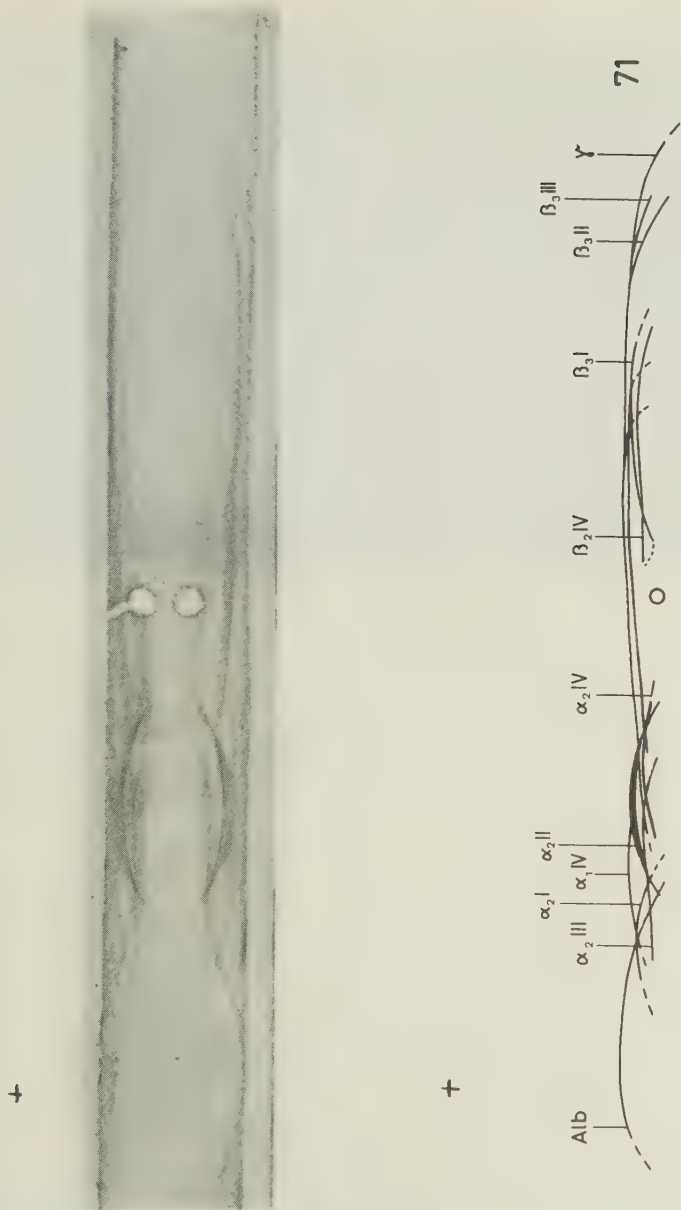


Abb. 23: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe IV (Serumbehandlung und Bestrahlung am 5. Tag) am 15. Versuchstag, entwickelt mit Kaninchen-Anti-Mäuseserum. Text siehe S. 23.

+



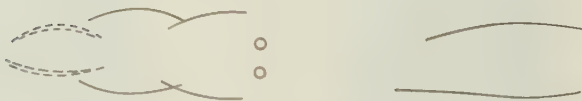
α_1 α_2 γ
 --- Alb ---



5 (Gruppe
5. Tag



8 (Gruppe
10. Tag



14 (Gruppe
15. Tag

Abb. 24: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe II (nur Serumbehandlung), entwickelt mit einem Pferde-Anti-Humanserum zum Nachweis des Verbleibs von injiziertem Humanserum. Text siehe S. 24.

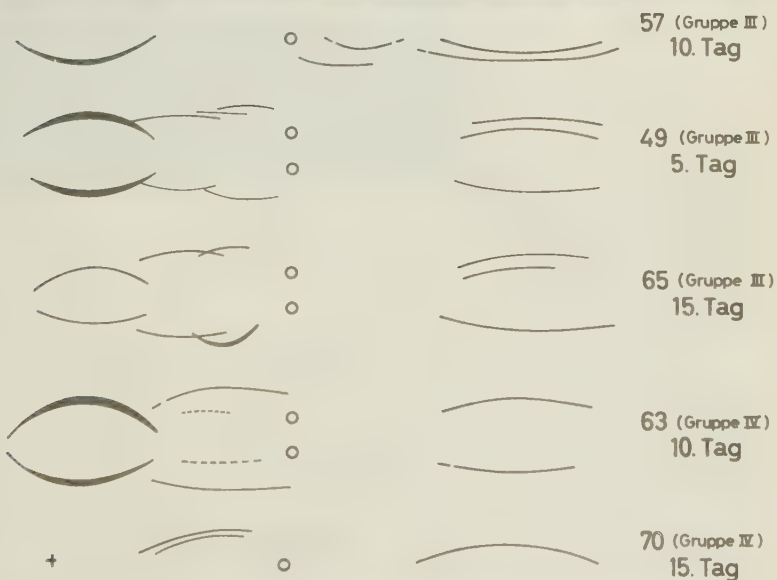
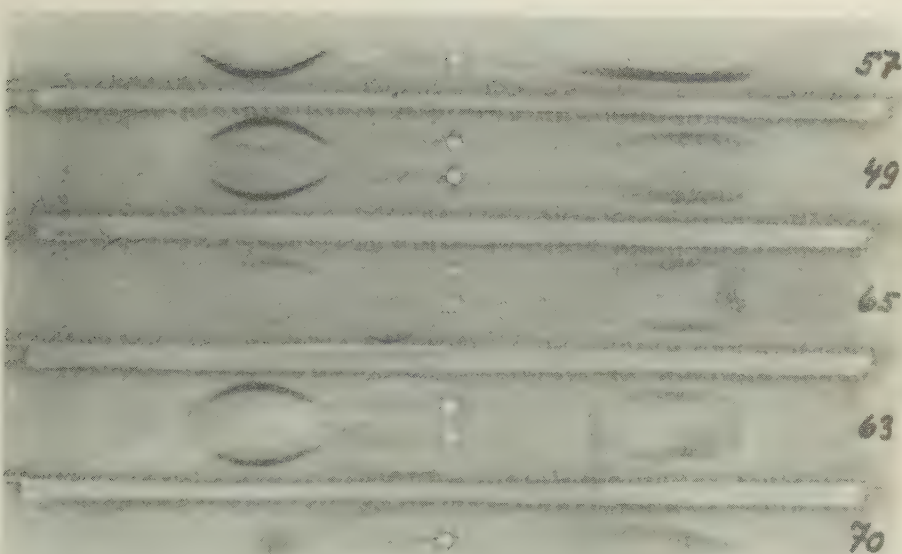


Abb. 25: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Mäuseserum der Gruppe III (Serumbehandlung und gleichzeitige Bestrahlung) und der Gruppe IV (Serumbehandlung und Bestrahlung nach 5 Tagen), entwickelt mit einem Pferde-Anti-Humanserum zum Nachweis des Verbleibs von injiziertem Humanserum. Text siehe S. 24/25.

M5

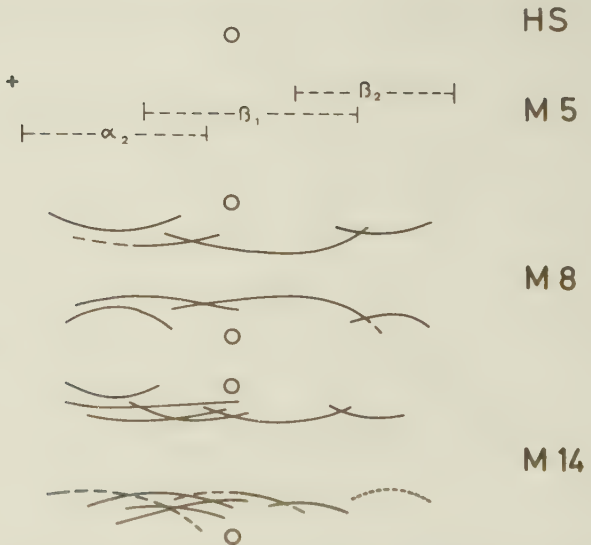


Abb. 26: Photographische und schematische Darstellung der immuno-
elektrophoretischen Analyse von Humanserum entwickelt
mit Einzelseren von Mäusen der Gruppe II (M 5 = 5.Tag,
M 8 = 10. Tag und M 14 = 15.Tag) zur Darstellung der
von den Mäusen gegen das injizierte Humanserum gebilde-
ten Antikörper. Text siehe S. 25.

M 49

M 57

M 65

M 63

M 70

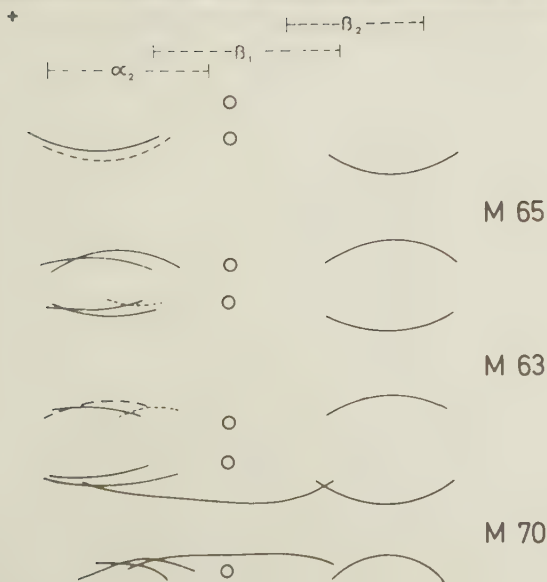


Abb. 27: Photographische und schematische Darstellung der immunoelektrophoretischen Analyse von Humanserum entwickelt mit Einzelseren von Mäusen der Gruppe III (M 49 = 5. Tag, M 57 = 10. Tag und M 65 = 15. Tag) und der Gruppe IV (M 63 = 10. Tag und M 70 = 15. Tag) zur Darstellung der von den Mäusen gegen das injizierte Humanserum gebildeten Antikörper.
Text siehe S. 25.

Dem Direktor des Pathologischen Instituts der Freien Universität Berlin, Herrn Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff bin ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Mein besonderer Dank gilt auch dem Oberarzt des Pathologischen Instituts der Freien Universität Berlin, Herrn Dr. med. Ulrich-Michael Gross, für seine mir stets erwiesene Hilfsbereitschaft bei der Klärung auftretender Probleme in meiner Arbeit.

Ferner bedanke ich mich bei den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes und bei Herrn Heinz für die technische Hilfeleistung.

L e b e n s l a u f

Am 19. April 1932 wurde ich, Thea Schirop, als Tochter des selbständigen Kaufmanns Walters Schirop und seiner Ehefrau Dora, geb. Engel zu Berlin geboren.

Bis zum Juni 1946 besuchte ich die 20. Volksschule zu Berlin und im Anschluß bis Juli 1948 die Wirtschaftsschule zu Berlin.

Bis zum Jahre 1952 war ich im väterlichen Betrieb tätig und übernahm nach dem Tode meines Vaters im Februar 1952 selbständig die Weiterführung.

Im September 1952 siedelte ich nach West-Berlin über und nahm am 15.10.1952 meine Tätigkeit als Verwaltungsangestellte beim Bundesnotaufnahmeverfahren Berlin auf; anschließend arbeitete ich vom 1. Dezember 1953 bis zum Mai 1960 in der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte in Berlin.

In der Zeit von 1955 bis zum Mai 1959 besuchte ich das Peter-A.-Silbermann-Abendgymnasium zu Berlin und legte dort am 28.5.1959 die Reifeprüfung ab.

Meine Neigung führte mich zum Medizinstudium, das ich im Mai 1960 an der Freien Universität Berlin begann und am 30.9.1966 mit dem Staatsexamen abschloß.

Bisher legte ich meine Medizinalassistentenzeit an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Urologischen Klinik, I. Medizinischen Klinik und Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin, ferner an der Frauenklinik am Mariendorfer Weg (Berlin) ab.

